

UNIVERSITÉ DE LYON

Faculté de Médecine et de Pharmacie. — N° 4.

---

ACTION HYDROLYTIQUE

DE L'ORGANISME

SUR LES

DÉRIVÉS SULFONÉS AROMATIQUES

---

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

Et soutenne publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

*Le 3 Juin 1901,*

PAR

Jacques NICOLAS

Né le 27 Janvier 1878, à Saint-Chamond (Loire).

Licencié ès sciences chimiques et physiologiques,

Pharmacien de 1<sup>re</sup> classe,

Pharmacien-adjoint des Hospices civils de Lyon,

Préparateur de Pathologie générale à l'Université de Lyon,

Étudiant en Médecine.



LYON

A REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4 RUE GENTIL, 4

—  
Juin 1901



UNIVERSITÉ DE LYON

Faculté de Médecine et de Pharmacie. — N° 4.

ACTION HYDROLYTIQUE  
DE L'ORGANISME  
SUR LES  
DÉRIVÉS SULFONÉS AROMATIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

Et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 3 Juin 1901,

PAR

Jacques NICOLAS

Né le 27 Janvier 1878, à Saint-Chamond (Loire).

Licencié ès sciences chimiques et physiologiques,

Pharmacien de 1<sup>re</sup> classe,

Pharmacien-adjoint des Hospices civils de Lyon,

Préparateur de Pathologie générale à l'Université de Lyon,

Étudiant en Médecine.

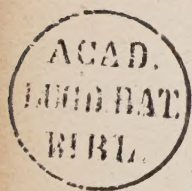


LYON

A REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4 RUE GENTIL, 4

Juin 1901



# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. . . . . DOYEN.  
LACASSAGNE . . . . . ASSESSEUR.  
CROLAS. . . . . QUESTEUR

## PROFESSEURS HONORAIRES MM. PAULET, CHAUVEAU.

### PROFESSEURS

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cliniques médicales. . . . .                             | MM. LÉPINE.<br>BONDET.<br>BARD.<br>PONCET.<br>X.                                                                                                                                                                                                                                |
| Cliniques chirurgicales. . . . .                         | FOCHIER.<br>GAYET.<br>GAILLETON.<br>PIERRET.<br>MONOYER.<br>HUGOUNENQ.<br>CAZENEUVE.<br>FLORENCE.<br>LORTET.<br>TESTUT.<br>RENAULT.<br>MORAT.<br>TEISSIER.<br>AUGAGNEUR.<br>MAYET.<br>TRIPIER.<br>POLLOSSON (M.)<br>ARLOING.<br>LACASSAGNE.<br>COURMONT.<br>SOULIER.<br>CROLAS. |
| Clinique obstétricale et Accouchements. . . . .          |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Clinique ophtalmologique. . . . .                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Clinique des maladies mentales. . . . .                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Physique médicale. . . . .                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chimie médicale et pharmaceutique. . . . .               |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chimie organique et Toxicologie. . . . .                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Matière médicale et Botanique. . . . .                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Parasitologie. . . . .                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Anatomie. . . . .                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Anatomie générale et Histologie. . . . .                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Physiologie. . . . .                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pathologie interne. . . . .                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pathologie externe. . . . .                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .           |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Anatomie pathologique. . . . .                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Médecine opératoire. . . . .                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Médecine expérimentale et comparée. . . . .              |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Médecine légale. . . . .                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hygiène. . . . .                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Thérapeutique. . . . .                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pharmacologie. . . . .                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

### PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. . . . . LAROYENNE.

### CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

|                                                     |                  |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| Clinique des Maladies des Enfants. . . . .          | WEILL, agrégé    |
| Maladies des voies urinaires. . . . .               | CHANDELUX —      |
| Maladies des oreilles, du nez et du larynx. . . . . | LANNOIS, —       |
| Accouchements. . . . .                              | POLLOSSON (A.) — |
| Propédeutique médicale. . . . .                     | ROQUE, —         |
| Propédeutique chirurgicale. . . . .                 | GANGOLPHE, —     |
| Botanique. . . . .                                  | BEAUVISAGE. —    |

### AGRÉGÉS

| MM.            | MM.       | MM.      | MM.            |
|----------------|-----------|----------|----------------|
| BEAUVISAGE.    | CONDAMIN. | VAILLAS. | PAVIOT.        |
| ROQUE.         | DEVIC.    | SIRAUD.  | NOVÉ-JOSSERAND |
| ROUX.          | COLLET.   | DURAND.  | BÉRARD.        |
| POLLOSSON (A.) | BOYER.    | DOYON.   | SAMBUG.        |
| ROCHET.        | BARRAL.   | PIC.     | BORDIER.       |
| ROLLET.        | MOREAU.   |          |                |

M. BEAUDUN, Secrétaire.

## EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CAZENEUVE, Président; HUGOUNENQ, Assesseur;  
MM. BARRAL et MOREAU, Agrégés.

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A MES PARENTS ET AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

des Hospices civils de Lyon.

**A Mon Maître**

**M. LE DOCTEUR MAYET**

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales.

**A mon Président de Thèse**

**M. LE DOCTEUR CAZENEUVE**

Professeur de Chimie organique et de Toxicologie.

**A M. LE DOCTEUR COLLET**

Professeur-Agrégé à la Faculté de Médecine.

**Aux Examineurs de ma Thèse**

MM. HUGOUNENQ, Professeur de Chimie biologique ;  
BARRAL, Professeur-Agrégé ;  
MOREAU, Professeur-Agrégé.



## ERRATA

---

Page 26, ligne 10, *au lieu de ains, lire ainsi.*

— 30, — 6, *au lieu de acool, lire alcool.*

— 52, *dans le tableau, au lieu de 7<sup>e</sup> analyse, lire 8<sup>e</sup> analyse.*

— — *dans le tableau, au lieu de 8<sup>e</sup> analyse, lire 7<sup>e</sup> analyse.*

— — *modifier ainsi l'alinéa qui suit le tableau :*

De plus, pour rendre nos résultats plus clairs, nous construisons les courbes des températures et des quantités d'urée éliminée. Nous verrons ainsi que la température est restée stationnaire et que l'urée n'a guère changé pendant le traitement, etc.

Page 68, ligne 28, *au lieu de paraoxyphénysulfonate, lire paraoxyphénylsulfonate.*

— 72, dans le titre, *au lieu de rosdnilinetrisulfonate, lire rosanilinetrisulfonate.*

— 81, ligne 4, *au lieu de : Elle n'avait donc presque pas, etc, lire : Elle n'avait donc pas diminué de, etc.*

---

*Etant sur le point de terminer nos études de pharmacie, nous avons à cœur de remercier tous nos professeurs et maîtres qui, pendant le cours de notre scolarité, nous ont enseigné les matières du programme des études pharmaceutiques et mis au courant de toutes les découvertes récentes de la science.*

*Tous nos remerciements à M. le professeur Caze-  
neuve qui nous a suggéré l'idée de notre sujet de thèse.  
C'est lui qui nous a encouragé à entreprendre cette  
étude et c'est lui qui nous a guidé dans les recherches  
et les expériences que nous avons dû faire.*

*Nous ne devons pas oublier dans nos remerciements  
notre maître, M. le professeur Mayet qui, lui aussi,  
par son expérience du laboratoire et par ses conseils  
nous a facilité l'étude que nous avons entreprise.*

*M. le professeur Hugounenq et MM. les professeurs  
agrégés Barral et Moreau nous ont fait un grand hon-  
neur en acceptant de faire partie de notre jury de  
thèse : nous les prions de vouloir bien accepter l'hom-  
mage de notre sincère reconnaissance.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# ACTION HYDROLYTIQUE

## DE L'ORGANISME

### SUR LES

# DÉRIVÉS SULFONÉS AROMATIQUES

---

## CHAPITRE PREMIER

### INTRODUCTION

Depuis longtemps on connaît la réaction de l'acide sulfurique sur les carbures aromatiques et les phénols : en effet Mitscherlich en 1834 signale que, quand on met ces corps en présence, il y a dissolution et combinaison, et l'on obtient alors des composés acides dont les sels alcalino terreux ont la propriété d'être solubles dans l'eau.

Comme tous les auteurs d'alors, Mitscherlich, Kékulé, Freund, Solammanoff, Engelhardt, Gerhardt etc., qui se sont occupés de l'action de l'acide sulfurique sur le benzène, ont donné divers noms au produit acide obtenu, il en est résulté une confusion de noms pour le même corps et entre divers corps. D'ailleurs Wurtz, dans son dictionnaire, en parlant des composés obtenus dans cette réaction s'exprime ainsi : « La synonymie de ces composés est très difficile, car les auteurs ont donné le même nom à des acides tout dif-

férents, ou désigné le même acide sous divers noms .»

Mais s'il y a simplement confusion de noms pour l'acide benzènesulfonique, il n'en est plus de même pour les composés résultant de l'union du phénol et de l'acide sulfurique; union directe ou indirecte, qui donne des composés répondant à la formule brute :



En effet, comme il sera montré plus loin, on peut avoir deux grandes séries de composés chimiques, répondant à cette formule générale : d'une part les éthers du phénol et de l'acide sulfurique, et, d'autre part, les acides oxyphénylsulfoniques. Les auteurs, en parlant des corps obtenus, les désignent successivement sous les noms d' $\alpha$  phénylsulfureux, de  $\beta$  phénylsulfureux; oxyphénylsulfureux (Solammanoff);  $\beta$  phénylsulfurique (Engelhardt et Latschinow).

On voit donc quelle confusion régnait alors dans les désignations de tous ces composés, si bien que, pour simplifier un peu la question, on avait englobé tous ces corps sous le nom générique de *dérivés sulfoconjugués*.

Les connaissances et la nomenclature actuelles ont éclairé beaucoup les chimistes sur cette question, et aujourd'hui on désigne chaque corps par un symbole propre à sa fonction chimique, si bien qu'il n'y a plus de confusion entre les éthers des phénols et de l'acide sulfurique d'une part, et, d'autre part les dérivés sulfonés ou sulfoconjugués vrais.

Or nous savons que Baumann a découvert dans les urines normales des éthers de l'acide sulfurique et des

phénols. Cet auteur suivant l'exemple de tous les chimistes d'alors, les a désignés sous la fausse dénomination de *dérivés sulfoconjugués*, tout en montrant bien que ces corps étaient des éthers. Aussi, si grâce aux connaissances actuelles cette confusion a disparu de l'esprit des chimistes, elle a subsisté dans la plupart des traités d'urologie, et aujourd'hui beaucoup de cliniciens et d'urologistes ne parlent que des acides sulfoconjugués des urines. Il serait donc à désirer que cliniciens et urologues mis au courant de cette fausse dénomination, rétablissent les faits et n'appellent plus acides sulfoconjugués des corps qui diffèrent tout à fait de la série des sulfoconjugués. Il n'y aurait qu'à désigner ces corps trouvés dans les urines par leur véritable nom chimique d'*éthers acides phénylsulfuriques*, ou bien par les noms d'*éthers sulfophénoliques* ou d'*éthers de Baumann*.

L'étude de la transformation dans l'organisme des dérivés sulfonés organiques et même soufrés et de leur élimination, a été faite par peu d'auteurs. Il y a cependant aujourd'hui un assez grand nombre de produits médicamenteux et alimentaires qui appartiennent à cette série de corps de dérivés sulfonés (sulfonal, abrastol, aseptol, saccharine, fuchsine trisulfonée, etc.) Mais tous les chimistes qui se sont occupés de la thérapeutique des produits médicinaux et de l'innocuité des produits alimentaires ne se sont guère préoccupés de leur mode d'élimination. En effet, Mosso et beaucoup d'autres auteurs ont démontré l'innocuité de la saccharine sans en étudier les transformations subies dans l'organisme. Kast, qui a fait l'étude biologique et théra-

peutique du sulfonal, a constaté : que ce corps était transformé dans l'organisme, que l'acide sulfurique des urines n'augmentait pas, et que le soufre total des urines augmentait. Kast en a donc conclu que le sulfonal s'éliminait de l'organisme à l'état d'un composé organique sulfuré très stable, dont il n'a pu définir la nature chimique.

On a depuis longtemps démontré l'existence des phénomènes hydrolytiques de l'organisme ; en effet, nous savons qu'un certain nombre de ferments non figurés sont capables d'hydrater certaines substances : ce sont les *diastases hydrolysantes* (ptyaline, pepsine, amylopsine, stéapsine, trypsine, invertine, etc.). Enfin dès 1881, Gautier démontra que la décomposition des matières albuminoïdes au sein des cellules est en général exécutée par une série d'hydratations sans intervention d'action oxydante. Si bien que Gautier admet deux périodes dans la suite des phénomènes de désassimilation : une première, ou *période d'hydratation*, où se produisent aux dépens des matières albuminoïdes fondamentales du protoplasme, d'une part les graisses et le glycogène, et d'autre part les corps amidés, les ureides et l'urée, qui s'éliminent directement par les urines, c'est la *vie anaérobie de la cellule* ; et une seconde ou *période d'oxydation*, où les graisses et le glycogène formés dans la période d'hydratation seraient oxydés graduellement et seraient en définitive rejetés à l'état de  $\text{CO}^2$  et de vapeur d'eau, c'est la *vie aérobie de l'organisme*.

Mais les différentes transformation produites par les zymases hydrolysantes sont assez facilement exécutées

par les chimistes à l'aide d'acides ou d'alcalis étendus et à la température de l'ébullition : c'est ainsi que la saponification des graisses s'effectue facilement par la potasse étendue; de même que l'hydratation des corps amylacés se fait aisément à l'ébullition par l'acide chlorhydrique étendu. De plus, la décomposition des matières albuminoïdes par simple action hydratante a été réalisée par Schützenberger à une température de 200 degrés et par la baryte hydratée. Tout ceci prouve nettement que l'action hydrolytique de l'organisme était connue, mais qu'on avait une idée assez restreinte de la puissance de cette action hydrolytique.

Nous commencerons notre sujet par l'étude chimique, d'une part des composés sulfonés vrais, et, d'autre part, des éthers sulfophénoliques de Baumann; ceci nous permettra de faire ressortir commodément la grande différence qui existe entre ces deux séries de composés chimiques.

Nous nous occuperons ensuite de l'étude du passage au travers de l'organisme de quelques composés sulfoconjugués, des transformations chimiques que ces corps peuvent subir et de leur élimination dans les urines. Nous verrons enfin les conclusions que nos expériences nous ont permis de formuler à propos de l'élimination de ces composés sulfonés et vis-à-vis des preuves établissant le pouvoir hydrolytique de l'organisme à l'égard des composés sulfonés aromatiques.

---

## CHAPITRE II

### ÉTUDE CHIMIQUE ET DIFFÉRENTIELLE DES DÉRIVÉS SULFONÉS AROMATIQUES ET DES ÉTHERS DE BAUMANN

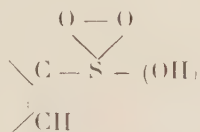
#### 1<sup>o</sup> ÉTUDE CHIMIQUE DES DÉRIVÉS SULFONÉS AROMATIQUES EN GÉNÉRAL

On ne rencontre pas les dérivés sulfoconjugués aromatiques tout préparés dans la nature, tant dans le règne végétal que dans le règne animal ; ce sont donc des corps uniquement obtenus par synthèse.

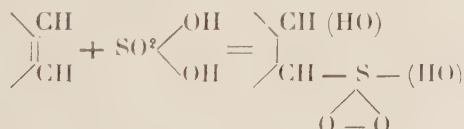
*Synthèse.* — Nous avons vu que Mitscherlich, dès 1834, et d'autres auteurs avaient fait réagir la benzine et l'acide sulfurique ; dans ces conditions, on obtient un dérivé sulfoconjugué vrai. En général, pour obtenir un dérivé sulfoné on procède ainsi : on met en présence parties égales de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  pur et concentré et du composé aromatique quelconque à sulfoner, on laisse quelque temps en contact, il y a alors combinaison et élimination d'une molécule d'eau, et on obtient un corps acide qui est appelé *dérivé sulfoné*.

Dans cette réaction, un groupement acide (OH) du  $\text{SO}^4\text{H}^2$  a disparu en s'unissant avec un (H) fixé sur le carbone du noyau aromatique pour donner une molé-

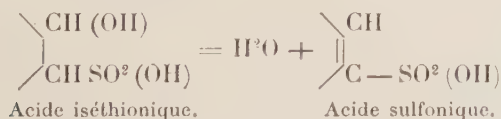
cule d'eau. Si bien que dans ces dérivés sulfonés le soufre du groupement sulfuryle ( $\text{SO}^2$ ) est intimement fixé sur le noyau aromatique et on peut les représenter par le schéma suivant :



Cette formation du dérivé sulfoné est caractéristique des corps cycliques, et on ne la retrouve pas dans la chimie des corps acycliques. Béhal prétend que ce serait même un des caractères des corps cycliques non saturés d'hydrogène, et que ces dérivés sulfonés n'existeraient qu'à cause de la tendance du noyau aromatique à rester à l'état de combinaison non saturée. Cet auteur dit que l'on peut concevoir en effet que le  $\text{SO}^4\text{H}^2$  donne avec un groupement éthylenique du noyau un *acide iséthionique* :



et alors cet acide iséthionique, en présence de l'action déshydratante de l'excès de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  donnerait le véritable *acide sulfonique* :

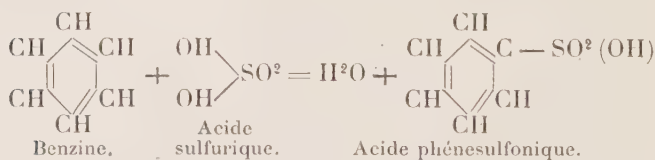


On doit noter que cet acide iséthionique n'a jamais été isolé,

*Préparation industrielle.* — Nous allons prendre comme exemple la préparation de l'acide benzènesulfonique.

Si nous mélangeons avec précaution P. E. de benzène et de  $\text{SO}^4 \text{H}^2$  pur et concentré, au bout de une à deux heures, la réaction est à peu près achevée. Alors on chauffe légèrement et on distille dans le vide pour chasser toute la benzine qui n'a pas été attaquée ; il faut avoir soin d'ajouter un peu d'eau avant de chauffer, afin d'hydrater le  $\text{SO}^4 \text{H}^2$ , sans cela on pourrait avoir combinaison du dérivé sulfoné formé avec cet  $\text{SO}^4 \text{H}^2$  et on aurait un dérivé disulfoné. Après la distillation, on ajoute du  $\text{CO}^3 \text{Ba}$ , il y a formation avec le  $\text{SO}^4 \text{H}^2$  en excès de  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  qui se précipite et de phénésulfonate de baryte. On fait bouillir un moment pour chasser l'excès de  $\text{CO}^2$ , on filtre, et dans le filtratum il ne reste que le benzènesulfonate de baryum. A cette solution on ajoute du  $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ , il y a précipitation de  $\text{CO}^3 \text{Ba}$ , et on a une solution pure de phénylsulfonate de soude. La solution filtrée est mise à cristalliser après concentration.

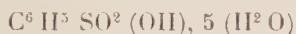
Cet acide benzènesulfonique s'est formé d'après l'équation :



Cet acide est couramment désigné sous le nom de benzènesulfonique quoique, comme l'indique Béhal, on devrait l'appeler *acide phénésulfonique* d'après les conventions chimiques actuelles.

Si dans cette préparation on remplace le benzène par tout autre corps cyclique, on a la préparation générale de tous *les dérivés sulfonés aromatiques*.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — La solution d'acide phénésulfonique préparée comme il a été dit, est mise à cristalliser. On a, après dépôt, de petites aiguilles cristallines qui contiennent 5 molécules d'eau de cristallisation ; cet acide répond donc à la formule :



Ces petites aiguilles sont déliquescentes, très solubles dans l'eau et dans l'alcool :

Les sels alcalins de cet acide sont très stables ; ils cristallisent facilement.

Les sels alcalino-terreux sont solubles dans l'eau, ce qui permet de séparer facilement les dérivés sulfonés de l'acide sulfurique. Les sels alcalino-terreux cristallisent bien. Le benzènesulfonate de baryum cristallise en belles lames nacrées, transparentes, solubles dans l'eau et l'alcool et non déliquescentes ; ces lamelles répondent à la formule :



#### PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES DÉRIVÉS SULFONÉS.

*Action de la chaleur.* — L'acide benzènesulfonique ou tout autre dérivé sulfoné aromatique, soumis à l'action de la chaleur, se décompose en donnant de la benzine, du sulfobenzène  $(C^6H^5)^2SO^2$  et un peu de  $SO^4H^2$  (Wurtz). Il se dégage en outre un peu de  $SO^2$  facile à reconnaître à son odeur.

Les sels alcalins et alcalino-terreux résistent assez bien à l'action de la chaleur. A haute température ils sont décomposés, et l'on a de la benzine, de la vapeur d'eau, et en dernier lieu du sulfure de benzyle ( $C^6H^5$ ) $_2$ S.

En général, au point de vue chimique, l'acide benzenesulfonique se comporte comme l'acide benzoïque. C'est ainsi que l'on peut avoir le dérivé chloré avec le perchlorure de phosphore

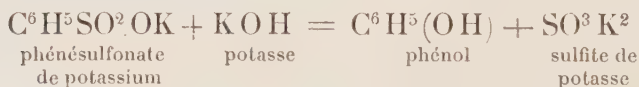


comparable au chlorure de benzoyle ( $C^6H^5COCl$ ).

L'acide sulfurique fumant donne avec les dérivés sulfonés des acides disulfoniques.

L'acide azotique donne des dérivés sulfonés nitrés.

*Action des alcalis caustiques.* — Les alcalis caustiques ont une action particulièrement intéressante. En effet, si l'on fait agir, comme l'ont fait Wurtz, Kekulé, Dussart, la potasse en morceaux sur du phènesulfonate de potasse, on a, à haute température, du phénol et du sulfite de potasse.



Le phénol se retrouve à l'état de phénylate de potasse; si on ajoute de l'acide chlorhydrique, il se dégage du  $SO^2$  du sulfite, et le phénol, mis en liberté, vient sur-nager au-dessus de la solution de KCl.

C'est là la synthèse générale de tous les phénols, mais il ne faut pas oublier que dans cette réaction on doit agir à une haute température, *voisine de 300 degrés*.

2<sup>e</sup> ÉTUDE CHIMIQUE DES ÉTHERS SULFOPHÉNOLIQUES DE BAUMANN

ÉTAT NATUREL. — A l'inverse des dérivés sulfonés vrais, les éthers sulfophénoliques ont été découverts dans le règne animal. Baumann a trouvé que tous les animaux, et principalement les herbivores, éliminaient normalement par leurs urines des produits sulfuriques qui ne sont autres que des éthers de l'acide sulfurique et des phénols (phénol, indol, scatol, créosol, etc.).

Les phénols constituant ces éthers sulfophénoliques sont, comme l'a montré Baumann, produits dans l'intestin par suite des fermentations qui s'y produisent. Les phénols solubles sont alors absorbés par la muqueuse intestinale et transportés par le sang au travers de l'organisme.

Quant à l'acide sulfurique composant également ces éthers, il est produit, comme l'a montré Gautier dans son *Traité sur la vie cellulaire*, par la décomposition des matières albuminoïdes soufrées constituant le protoplasme cellulaire. Nous avons donc dans l'organisme vivant deux corps en présence : phénols et sulfate de potassium ; ces deux corps, par suite de la force vitale, se combinent pour former ces éthers sulfophénoliques qui s'éliminent par les urines.

L'extraction de ces dérivés étherés sulfophénoliques est très difficile et très délicate, étant donné la complexité de la composition des urines. Cette extraction a été effectuée par Baumann.

SYNTHÈSE DIRECTE DE CES COMPOSÉS. — Nous savons

que l'éthérification directe des phénols par les acides est très difficile. Il faut, pour effectuer ces combinaisons, opérer à haute température, et même il n'y a qu'une faible quantité de phénol qui s'éthérifie. C'est par ce procédé que l'on peut obtenir les éthers acétiques, benzoïques du phénol.

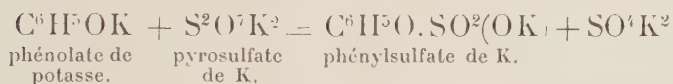
Mais l'éthérification du phénol par l'acide sulfurique est impossible, car bien avant la température à laquelle on serait obligé d'opérer, l'acide sulfurique réagit non sur la fonction phénolique pour donner l'éther correspondant, mais sur le noyau aromatique lui-même, et on obtient en définitive des phénols mono et bisulfoniques suivant la concentration du  $\text{SO}^4\text{H}^2$  et la température de l'opération.

Les dérivés monosulfoniques du phénol ont la même formule brute que l'éther sulfurique du phénol : c'est sans doute cette isométrie qui a conduit les anciens auteurs à confondre ces deux séries de corps.

*Préparation synthétique.* — La synthèse directe de ces éthers n'étant pas possible, Baumann a trouvé néanmoins le moyen de les préparer par des procédés chimiques.

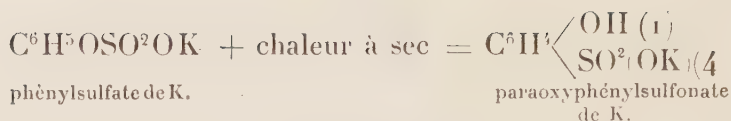
Baumann se procure d'abord du phénolate de potasse en faisant réagir 100 grammes de phénol pur sur une solution aqueuse de potasse à 60 pour 100. La réaction étant finie, on laisse refroidir : on a ainsi une dissolution très concentrée de phénolate de potasse. Cette solution est mélangée avec 125 grammes de pyrosulfate de potassium ( $\text{S}^2\text{O}^7\text{K}^2$ ) en poudre. On chauffe progressivement jusqu'à la température de 70 degrés, à laquelle on maintient le mélange durant huit à dix heures. Au

bout de ce temps, la réaction est terminée et l'on obtient du phénylsulfate de potasse. La solution est traitée par l'alcool à 95 degrés et on chauffe à nouveau, ensuite on met le liquide à cristalliser et, par refroidissement, on obtient des paillettes de phénylsulfate de K. On purifie ces cristaux par redissolutions dans l'alcool chaud et recristallisations par refroidissement : ceci enlève les impuretés (phénol, potasse) qui sont très solubles dans l'eau. Ce corps s'est formé suivant la réaction :



Si au lieu de partir du phénolate de potasse, on prend le dérivé potassé des autres phénols (carvacrol, créosol, indol, etc.) et qu'on fasse réagir le pyrosulfate de potasse dans les mêmes conditions, on doit arriver aux éthers de Baumann correspondants.

*Propriétés chimiques générales.* — Les éthers sulfuriques des phénols, sous l'influence de la chaleur et en présence de l'eau, donnent au bout de quelque temps de chauffage à 100 degrés du sulfate acide de potasse et le phénol correspondant ; tandis que sous l'influence de la chaleur à 150 degrés sur le sel *sec* (en tube scellé), il y a migration de la molécule ( $\text{SO}^2\text{OK}$ ) et l'on obtient en définitive un dérivé phénolique sulfoconjugué, c'est ainsi qu'avec le phénylsulfate de potassium on a principalement du paraoxyphénylsulfonate de potasse.



Cette action de la chaleur sur le sel sec permet d'expliquer pourquoi l'éthérification directe du phénol par le  $\text{SO}^4\text{H}^2$  concentré n'est pas possible: car en supposant que cette éthérification puisse se faire et qu'on obtienne un instant l'éther sulfophénolique; comme cet éther ne se produirait qu'à une température de beaucoup supérieure à 150 degrés, cet éther serait immédiatement transformé en son isomère le paraoxyphénylsulfonate de potasse, par transposition moléculaire.

Les solutions d'éthers de Baumann ne se conservent pas, et au bout d'un certain temps ces éthers sont décomposés par l'eau, en phénol et en sulfate acide de potassium.

Les sels alcalino-terreux de ces éthers sont solubles dans l'eau, si bien que si l'on traite une solution *récente* de phénylsulfate par une solution de  $\text{Ba Cl}^2$  on n'obtient pas de précipité, tandis que si l'on traite une solution déjà ancienne, il y a formation d'un précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  à cause du sulfate acide de potasse formé.

Ces éthers sulfophénoliques sont rapidement décomposés par les acides, car il y a rapidement hydrolyse et transformation de ces dérivés en phénol correspondant et sulfate acide de potasse.

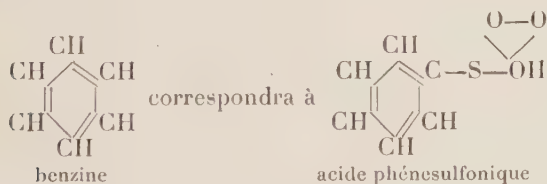
Les bases, même caustiques, n'ont aucune action sur ces corps.

### 3<sup>e</sup> ÉTUDE DIFFÉRENTIELLE ENTRE LES DÉRIVÉS SULFONÉS VRAIS ET LES ÉTHERS SULFOPHÉNOLIQUES DE BAUMANN

De l'étude chimique séparée de ces deux séries de corps, il résulte :

1<sup>o</sup> Les dérivés sulfonés n'existent pas tout formés dans la nature et leur préparation chimique directe est très facile, ce sont des composés très stables en solution, en présence des acides et des bases à une température ordinaire. A haute température (vers 300°) les bases très caustiques réagissent sur eux pour donner le phénol correspondant et du sulfite de potasse.

Enfin, principalement le soufre du radical sulfuryle ( $\text{SO}^2$ ) est *directement et intimement uni au carbone* du noyau benzénique ou aromatique.

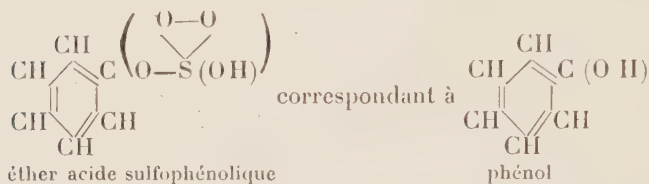


On voit donc que dans les dérivés sulfonés *le groupement sulfuryle ( $\text{SO}^2$ ) remplace le (H) du CH* faisant partie du noyau aromatique.

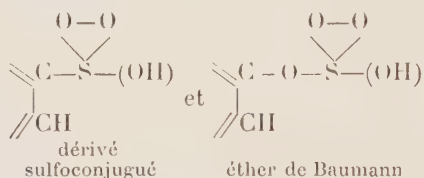
2<sup>o</sup> Les éthers sulfuriques des phénols de Baumann sont naturels et se rencontrent normalement dans les urines. Leur synthèse directe en partant des éléments simples est impossible et leur préparation chimique est assez compliquée, et délicate. Ce sont des corps instables en solution et surtout en présence des acides.

Les bases, même caustiques, n'ont aucune action sur ces composés éthérés.

Le soufre du groupement sulfuryle ( $\text{SO}^2$ ) n'est pas directement fixé sur le carbone du noyau aromatique, il est uni à l'oxygène du groupement (OH) phénolique.



On voit donc que le groupement sulfuryle ( $\text{SO}^2$ ) remplace le (H) du (OH) phénolique, de telle sorte que si nous comparons les formules de ces deux séries de corps, on a :



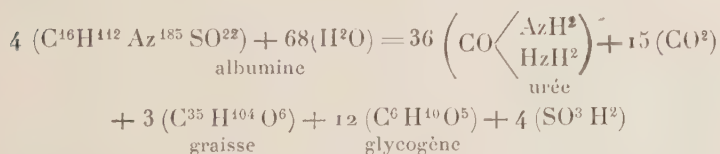
Ces deux schémas font ressortir la différence qui existe entre ces deux séries chimiques : le groupement ( $\text{SO}^2$ ) remplace dans l'une le H du noyau aromatique et, dans l'autre, il est substitué à l'H du (OH) phénolique.

## CHAPITRE III

### DOSAGE DANS LES URINES DU SOUFRE SOUS SES DIVERSES COMBINAISONS

Gautier, dans *Vie de la Cellule*, dit qu'il est facile d'expliquer les phénomènes chimiques qui, dans le protoplasme vivant, transforment les matières albuminoïdes en une série de corps que l'on retrouve comme déchets dans les urines,

En effet si, comme Gautier, nous prenons la formule de l'albumine de Lieberkühn, on peut montrer que par une série d'hydratations cette albumine est transformée en urée, graisse, glycogène, etc., sans intervention aucune de l'oxygène du sang. On a, en effet :



On voit là l'origine des sulfates métalliques contenus normalement dans les urines. En effet, le  $\text{SO}^3\text{H}^2$  (qui existe à l'état de sulfite de K) ainsi formé est oxydé dans le torrent circulatoire et transformé en acide sulfurique. Nous avons vu dans le chapitre précédent

que Baumann avait découvert dans les urines normales une série de composés étherés qui sont les éthers sulfophénoliques, improprement désignés dérivés sulfonés. La somme du soufre des sulfates métalliques et des éthers de Baumann a été appelée par le professeur Lépine, *soufre complètement oxydé*.

On rencontre encore dans les urines une autre forme sous laquelle le soufre des matières albuminoïdes est éliminé de l'organisme : ce soufre peut être uni directement à un noyau aromatique (cystine, sulfo-cyanure, etc.) ou faire partie d'une molécule plus ou moins complexe (taurine, etc.). C'est là le *soufre incomplètement oxydé* de Lépine, ou *soufre organique*, comme nous le désignerons dans nos expériences.

En clinique, on a l'habitude de reporter les résultats des dosages du soufre en  $\text{SO}^4\text{H}^2$  ou en  $\text{SO}^3$ . Comme il suffit pour discuter les résultats de nos expériences de les comparer entre eux, nous nous bornerons à *exprimer nos résultats en sulfate de baryum* ( $\text{SO}^4\text{Ba}$ ).

1° *Dosage du soufre des sulfates métalliques.* — L'urine des vingt-quatre heures est recueillie et on en prend le volume, la densité et la réaction.

On prend 100 centimètres cubes d'urine filtrée, on acidifie par l'acide acétique jusqu'à acidité franche. On ajoute alors 5 centimètres cubes d'une solution de  $\text{Ba Cl}^2$  à 1/5. On porte le tout à l'ébullition pendant quelques minutes, puis on laisse déposer. Au bout de une à deux heures de repos, on décante soigneusement sur un filtre lavé aux acides et à poids des cen-

dres connu. Quand tout le liquide a filtré et qu'il est clair, on le met de côté, car il servira pour doser les éthers sulfophénoliques.

Le précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  étant tout entraîné sur le filtre, on le lave à l'eau distillée chaude jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par l'azotate d'argent. Alors, on porte l'entonnoir et le filtre à l'étuve et on dessèche à 70-80 degrés durant une heure. Quand le filtre est bien sec, on le retire de l'étuve, on l'ouvre, et on fait tomber le précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  sur un papier glacé noir ou rouge. Puis, on met le feu au papier filtre et les cendres sont recueillies dans une capsule en platine.

Cette capsule en platine est portée au rouge et est maintenue à cette température jusqu'à obtension de cendres blanches. Cela fait, on laisse refroidir, et on verse dans la capsule en platine le précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  recueilli sur le papier glacé. On porte à nouveau le creuset en platine au rouge, et l'on calcine le tout jusqu'à ce que le résidu soit parfaitement blanc. Alors on laisse refroidir.

Comme il a pu se former un peu de sulfure de baryum, par suite de l'action réductrice du carbone du papier sur le sulfate de baryum, on verse dans la capsule en platine froide deux à trois gouttes d'acide azotique qui oxyde le  $\text{BaS}$  et donne du  $\text{SO}^4\text{Ba}$ . On porte encore la capsule au rouge pour chasser tout l'acide azotique, jusqu'à cessation de dégagement de vapeurs nitreuses.

La capsule est alors déposée sous la cloche à acide sulfurique et on laisse refroidir. Cela fait, on porte la

capsule froide sur la balance. On a un poids (P) qui représente le poids de la capsule et le poids du précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$ . On vide alors la capsule, on la nettoie soigneusement, on la porte au rouge, et on la laisse refroidir sous la cloche à acide sulfurique. On pèse alors la capsule vide, on trouve un poids ( $p$ ). Le poids ( $\pi$ ) du précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  est donnée par la formule.

$$\pi = P - p.$$

On a ains le poids ( $\pi$ ) de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  provenant de la précipitation des sulfates métalliques contenus dans 100 centimètres cubes d'urine. On en déduit facilement le poids de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  correspondant aux sulfates métalliques contenus dans 1 litre et dans le volume des vingt-quatre heures.

Nous avons employé ce mode opératoire, tel qu'il a été décrit, dans la première série des expériences sur le benzènesulfonate de soude. Dans les expériences suivantes, étant donné le grand nombre de dosages de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  que nous avons à faire, nous avons modifié un peu le *modus faciendi*.

Au lieu de filtrer notre précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  sur un filtre lavé aux acides et à poids de cendres connu, nous avons recueilli notre précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  sur un filtre sans pli, *taré très exactement* avec un autre filtre sans pli dont le sommet avait été coupé afin que ce filtre taré ne pût retenir une certaine quantité du précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$ . Nous avons soin de passer plusieurs fois le filtratum au travers du filtre. On lave le précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  à l'eau distillée chaude, jusqu'à cessation de

précipitation des eaux de lavage par l'azotate d'argent. On porte alors l'entonnoir et le filtre à l'étuve à 80°-90° pendant longtemps (généralement de 6 heures du soir au lendemain à 1 heure de l'après-midi). Les deux filtres séchés sont séparés, et on les met dans un tube de verre ou sous une cloche sèche. Après refroidissement, on met chacun des filtres sur un plateau de la balance : la différence de poids donne directement le poids de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  provenant des sulfates métalliques contenus dans 100 centimètres cubes d'urine. — On reporte au litre, puis au volume des 24 heures.

2° *Dosage du soufre des éthers sulfophénoliques.* —

Le filtratum obtenu après la séparation du précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  des sulfates métalliques correspond par suite à 100 centimètres cubes d'urine. Il est additionné de 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique fumant. On porte à l'ébullition et on laisse bouillir durant un quart d'heure. Les éthers sulfophénoliques, qui étaient à l'état de sel potassique, sont décomposés en chlorure de potassium et acide correspondant. Nous avons vu que ces acides sulfophénoliques étaient facilement décomposés, en solution acide, en phénol correspondant et en acide sulfurique.

Alors on ajoute une solution de  $\text{BaCl}^2$  qui précipite le  $\text{SO}^4\text{H}^2$  formé à l'état de  $\text{SO}^4\text{Ba}$ . On laisse reposer, et le précipité blanc de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  est lavé, recueilli, séché et pesé, comme il a été dit pour le précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  des sulfates métalliques.

On a ainsi le poids *en*  $\text{SO}^4\text{Ba}$  du soufre des éthers sulfophénoliques contenus dans 100 centimètres cubes

d'urine. On fait le calcul pour reporter au litre et au volume des 24 heures.

3<sup>o</sup> *Dosage du soufre total.* — On prend 25 centimètres cubes d'urine filtrée, on les met dans un creuset en platine, on y ajoute un mélange de  $\text{CO}^3\text{K}^2$  et  $\text{AzO}^3\text{K}$ , puis on évapore au bain de sable.

Le résidu de l'évaporation est calciné en portant la capsule au rouge. Alors tout le soufre incomplètement oxydé est transformé par le  $\text{AzO}^3\text{K}$  en  $\text{SO}^4\text{K}^2$ , si bien que le résidu blanc que l'on obtient après la calcination contient tout son soufre à l'état de  $\text{SO}^4\text{K}^2$ .

Sur ce résidu froid, on verse de l'acide chlorhydrique étendu, il y a dissolution de toute la masse et décomposition des carbonates. On a soin de chasser tout le  $\text{CO}^2$  dissous par une ébullition prolongée. Alors on filtre, et dans le filtratum on ajoute 5 centimètres cubes de solution de  $\text{BaCl}^2$  à 1/5.

Le soufre total qui se trouve à l'état de sulfate de potasse se précipite sous forme de  $\text{SO}^4\text{Ba}$ , on laisse déposer. Le précipité blanc de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  est décanté, recueilli, lavé, séché et pesé, comme il a été dit pour le précipité de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  des sulfates métalliques. On reporte au litre et au volume des 24 heures.

4<sup>o</sup> *Dosage du soufre organique.* — Soit P le poids de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  du soufre total du volume des 24 heures. —  
 $p$  = le poids du  $\text{SO}^4\text{Ba}$  des sulfates métalliques et  
 $p'$  = poids du  $\text{SO}^4\text{Ba}$  des éthers de Baumann du volume des 24 heures.

Le poids ( $\pi$ ) de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  du soufre organique contenu

dans les urines des 24 heures est donné par la formule :

$$\pi = P - (p + p')$$

*Remarque.* — Nous faisons simultanément deux ou trois dosages pour chacun des composés soufrés contenus dans les urines : les *chiffres donnés dans nos expériences* sont les *moyennes* prises sur les 2-3 dosages effectués pour un même composé soufré.

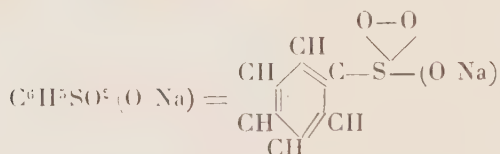
---

## CHAPITRE IV

### ÉTUDE DU PASSAGE DU PHÉNESULFONATE DE SOUDE AU TRAVERS DE L'ORGANISME

Le benzènesulfonate de soude que nous avons employé dans nos expériences est un corps blanc, bien cristallisé en paillettes. Il est parfaitement inodore. Il est complètement soluble dans l'eau, et la solution aqueuse est très stable et ne précipite pas par le chlorure de baryum. Il est soluble dans l'acool.

Il répond à la formule :



#### PREMIÈRE EXPERIENCE

La première série d'expériences a été faite sur une chienne de race croisée, âgée de six mois à un an, et pesant 12<sup>kg</sup>500, et ayant une température normale moyenne de 38°<sub>2</sub> — 38°<sub>4</sub>.

Cette chienne a été nourrie tous les jours avec une soupe composée de pain, viande de mouton et eau. Cette chienne prenait environ 500<sup>cm</sup><sup>3</sup> de ce bouillon, de cette soupe, et comme liquide elle prenait en plus de l'eau du Rhône, qui est peu chargée en sulfate (environ un demi-litre).

Nous avons analysé ce bouillon et nous avons reconnu qu'il contenait des traces de soufre organique, pas d'éthers sulfophénoliques et 0<sup>gr</sup>0152 en SO<sup>4</sup>Ba de sulfates métalliques dans 100<sup>cm3</sup> du bouillon, si bien que cette chienne absorbait environ tous les jours

$$0^{\text{gr}}0761 \text{ (en SO}^4\text{Ba)}$$

de sulfates métalliques.

Tous les jours on recueille les urines et on note la température rectale, matin et soir.

*Première analyse.* — 27 mars 1901 :

|                                |                     |
|--------------------------------|---------------------|
| Volume des 24 heures . . . . . | 1400 <sup>cm3</sup> |
| Couleur . . . . .              | jaune clair.        |
| Réaction . . . . .             | faiblement acide.   |
| Densité . . . . .              | 1010.               |

*Sulfates métalliques.* — Le dosage a été effectué comme nous l'avons détaillé dans le chapitre précédent, et nous avons trouvé :

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| 0,1248 en SO <sup>4</sup> Ba pour 100 <sup>cm3</sup> d'urine.  |
| 1,248 — par litre.                                             |
| Soit 1 <sup>gr</sup> 7472 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |

*Ethers sulfophénoliques.* — On a trouvé :

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| 0,0048 en SO <sup>4</sup> Ba pour 100 <sup>cm3</sup> d'urine   |
| 0,0480 — par litre.                                            |
| Soit 0 <sup>gr</sup> 0672 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |

*Soufre total.* — On a trouvé :

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| 0,0376 en SO <sup>4</sup> Ba pour 25 <sup>cm3</sup> d'urine. |
| 1,5040 — par litre.                                          |
| Soit 2 <sup>gr</sup> 1048 — par 24 heures.                   |

*Soufre organique.* — La différence entre le SO<sup>4</sup> Ba du soufre total et la somme du SO<sup>4</sup> Ba des sulfates métalliques et des éthers de Baumann donne par 24 heures :

$$0^{\text{gr}}4904 \text{ (en SO}^4\text{Ba)}$$

Pas d'albumine, pas de glucose.

*Deuxième analyse.* — 28 février 1901.

|                       |   |                     |
|-----------------------|---|---------------------|
| Températures rectales | { | matin, 10 h., 38°3. |
|                       | { | soir, 9 h., 38°3.   |
| Volume des 24 heures. |   | 1350 <sup>cm</sup>  |
| Couleur . . . . .     |   | jaune clair.        |
| Réaction . . . . .    |   | faiblement acide.   |
| Densité . . . . .     |   | 1009.               |

|                                   |                       |                                      |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . | <sup>gr.</sup> 1,8184 | en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> .  | 0,0688                | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .     | 2,3066                | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . .   | 0,4194                | —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

*Troisième analyse.* — 1<sup>er</sup> mars 1901.

|                        |   |                    |
|------------------------|---|--------------------|
| Températures rectales  | { | matin, 10 h., 38°2 |
|                        | { | soir, 6 h., 38°6.  |
| Volume des 24 heures . |   | 1300.              |
| Couleur . . . . .      |   | jaune citron.      |
| Réaction. . . . .      |   | légèrement acide.  |
| Densité . . . . .      |   | 1010.              |

|                                   |                       |                                      |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . | <sup>gr.</sup> 1,3000 | en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> .  | 0,0559                | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .     | 2,0826                | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . .   | 0,7267                | —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

Le 1<sup>er</sup> mars, à 4 heures, nous donnons à la chienne 1 *gramme de phènesulfonate de soude* dissous dans 250<sup>cm3</sup> environ de lait. La chienne boit ce mélange très facilement, on rince le récipient avec 250<sup>cm3</sup> de lait. Jusqu'au soir et pendant toute la nuit on n'observe pas d'inappétence, pas de vomissements, pas de diarrhée. Seulement, la température prise à 6 heures est de 38°6, il y a donc eu une légère hyperthermie,

*Quatrième analyse.* — 2 mars 1901.

Températures rectales. { matin, 10 h. 38°4.  
soir, 6 h. 38°5.

Volume des 24 heures. . . 1420.

Couleur . . . . . jaune citron.

Réaction . . . . . faiblement acide.

Densité . . . . . 1010.

*Sulfates métalliques* . . . <sup>gr.</sup> 1,7054 en SO<sup>4</sup> Ba par 24 heures.

*Ethers sulfophénoliques* . . 0,14342 —

*Soufre total* . . . . . 3,2716 —

*Soufre organique* . . . . 1,4229 —

Pas d'éléments anormaux.

Le 2 mars, à 4 heures, on fait prendre comme la veille, dans un demi-litre de lait, *un gramme de phénésulfonate de soude*. Nous ne constatons aucun trouble digestif et une légère élévation de la température.

*Cinquième analyse.* — 3 mai 1901.

Températures rectales. { matin, 10 h. 38°8.  
soir, 6 h. 38°7.

Volume des 24 heures. . . 1300.

Couleur . . . . . jaune pâle.

Réaction . . . . . faiblement acide.

Densité . . . . . 1009.

*Sulfates métalliques* . . . <sup>gr.</sup> 1,6848 en SO<sup>4</sup> Ba par 24 heures.

*Ethers sulfophénoliques* . . 0,1222 —

*Soufre total* . . . . . 2,6314 —

*Soufre organique* . . . . 0,8234 —

Pas d'éléments anormaux.

Le 3 mars, à 4 heures, on fait prendre de nouveau, dans 1/2 litre de lait, *1 gramme de benzènesulfonate de soude*. Comme les jours précédents, nous ne constatons aucun trouble gastrique et l'élévation de la température persiste.

*Sixième analyse, 4 mars 1901.*

|                             |   |                       |
|-----------------------------|---|-----------------------|
| Températures rectales . . . | { | matin, 10 h., 38°8.   |
|                             |   | soir, 6 h., 39°3.     |
| Volume des 24 heures . . .  |   | 850 cm <sup>3</sup> . |
| Couleur . . . . .           |   | jaune citron.         |
| Réaction. . . . .           |   | faiblement acide.     |
| Densité . . . . .           |   | 1012.                 |

gr.

|                                    |        |                                      |
|------------------------------------|--------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | 1,9074 | en SO <sup>3</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,1122 | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 2,8968 | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 0,8772 | —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

Le 4 mars 1901, à 4 heures, au lieu de donner à la chienne le dérivé sulfoné par voie gastrique, nous lui avons fait une injection hypodermique d'une solution aqueuse renfermant 1 gramme de phènesulfonate de soude. De ce traitement, nous n'avons constaté aucun trouble digestif, mais toujours une élévation de la température.

*Septième analyse, 5 mars 1901.*

|                             |   |                        |
|-----------------------------|---|------------------------|
| Températures rectales . . . | { | matin, 10 h., 39°5.    |
|                             |   | soir, 6 h., 39°3.      |
| Volume des 24 heures . . .  |   | 1200 cm <sup>3</sup> . |
| Couleur . . . . .           |   | jaune citron.          |
| Réaction. . . . .           |   | faiblement acide.      |
| Densité . . . . .           |   | 1013.                  |

gr.

|                                    |        |                                      |
|------------------------------------|--------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | 2,0208 | en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,0780 | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 3,5760 | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 1,4772 | —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

Le 5 mars 1901, à 4 heures, nous injectons encore sous l'épiderme une solution aqueuse renfermant 1 gramme de phènesulfonate de soude. Comme la veille, nous n'avons relevé aucun trouble gastrique et toujours il y a une élévation de température.

*Huitième analyse, 6 mars 1901.*

|                                |   |                       |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| Températures rectales . . .    | { | matin, 10 h., 39°1.   |
|                                |   | soir, 6 h., 39°6.     |
| Volume des 24 heures . . . . . |   | 2050 <sup>cm³</sup> . |
| Couleur . . . . .              |   | jaune clair.          |
| Réaction. . . . .              |   | faiblement acide      |
| Densité . . . . .              |   | 1008.                 |

|                                       |     |                                             |
|---------------------------------------|-----|---------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . . . | gr. | 1,8523 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . .  |     | 0,10455 —                                   |
| <i>Soufre total</i> . . . . .         |     | 3,6736 —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .     |     | 1,7168 —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

Le 6 mars 1901, à 4 heures, nous faisons de nouveau une injection hypodermique d'une solution renfermant 1 gramme de phènesulfonate de soude. Rien d'anormal du côté du tube digestif. L'élévation de la température persiste.

*Neuvième analyse, 7 mars 1901.*

|                                |   |                      |
|--------------------------------|---|----------------------|
| Températures rectales . . .    | { | matin, 10 h., 39°    |
|                                |   | soir, 6 h., 39°1.    |
| Volume des 24 heures . . . . . |   | 550 <sup>cm³</sup> . |
| Couleur . . . . .              |   | jaune orange.        |
| Réaction . . . . .             |   | légèrement acide.    |
| Densité . . . . .              |   | 1023.                |

|                                       |     |                                             |
|---------------------------------------|-----|---------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . . . | gr. | 2,1703 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . .  |     | 0,1661 —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .         |     | 5,0644 —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .     |     | 2,7280 —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

On suspend le 7 mars le traitement du phènesulfonate de soude.

*Dixième analyse, 8 mars 1901.*

|                             |   |                    |
|-----------------------------|---|--------------------|
| Températures rectales . . . | { | matin, 10 h., 38°9 |
|                             |   | soir, 6 h., 39°.   |

|                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| Volume des 24 heures . . . . | 1600 cm <sup>3</sup> . |
| Couleur . . . . .            | jaune citron.          |
| Réaction . . . . .           | faiblement acide.      |
| Densité . . . . .            | 1013.                  |

|                                     |                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . . | gr.<br>2,1600 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . .  | 0,0656 —                                           |
| <i>Soufre total</i> . . . . .       | 3,2528 —                                           |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .   | 0,9272 —                                           |
| Pas d'éléments anormaux.            |                                                    |

*Onzième analyse, 9 mars 1901.*

|                              |                                           |
|------------------------------|-------------------------------------------|
| Températures rectales . .    | { matin, 10 h., 38°4.<br>soir, 6 h., 39°. |
| Volume des 24 heures . . . . | 1420 cm <sup>3</sup> .                    |
| Couleur . . . . .            | jaune citron.                             |
| Réaction. . . . .            | légèrement acide.                         |
| Densité . . . . .            | 1012.                                     |

|                                     |                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . . | gr.<br>0,9940 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . .  | 0,06816 —                                          |
| <i>Soufre total</i> . . . . .       | 1,1540 —                                           |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .   | 0,8532 —                                           |
| Pas d'éléments anormaux.            |                                                    |

Nos dernières analyses nous prouvant que les éléments soufrés étaient à peu près redevenus normaux, nous avons cessé les recherches.

La chienne, au bout de ce traitement, pesait 12 kg. 600. Elle n'avait donc pas maigri, malgré l'élévation constante de la température. Elle avait plutôt engraisé légèrement, malgré un régime de claustration peu favorable à sa santé.

Nous allons résumer dans un tableau les résultats de nos analyses et nous en prendrons les moyennes.

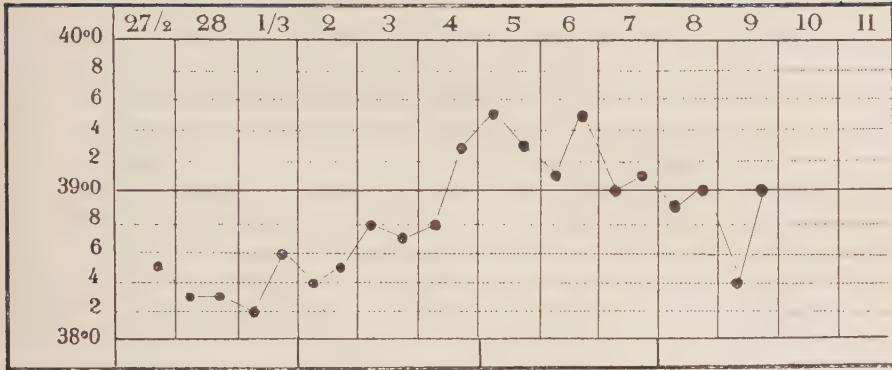
Resultats pour 24 heures et reportés en  $\text{SO}^4\text{Ba}$ .

| ANALYSES                                                                                 | SULFATES<br>MÉTALLIQUES | ÉTHERS SULFO-<br>PHÉNOLIQUES | SOUFRE<br>ORGANIQUE |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------|
| A. EN TEMPS NORMAL                                                                       |                         |                              |                     |
| 1 <sup>re</sup> analyse.                                                                 | gr.<br>1,7472           | gr.<br>0,0672                | gr.<br>0,4904       |
| 2 <sup>e</sup> —                                                                         | 1,8184                  | 0,0688                       | 0,4194              |
| 3 <sup>e</sup> —                                                                         | 1,3000                  | 0,0559                       | 0,7267              |
| Moyennes.                                                                                | 1,6228                  | 0,0639                       | 0,5455              |
| B. EN ADMINISTRANT DU $\text{C}^6\text{H}^5\text{SO}^2\text{O Na}$ PAR VOIE GASTRIQUE    |                         |                              |                     |
| 4 <sup>e</sup> analyse.                                                                  | 1,7054                  | 0,14342                      | 1,4229              |
| 5 <sup>e</sup> —                                                                         | 1,6848                  | 0,1222                       | 0,8234              |
| 6 <sup>e</sup> —                                                                         | 1,9074                  | 0,1122                       | 0,8772              |
| Moyennes.                                                                                | 1,7658                  | 0,1259                       | 1,0441              |
| C. EN DONNANT 1 G. DE $\text{C}^6\text{H}^5\text{SO}^2\text{O Na}$ PAR VOIE HYPODERMIQUE |                         |                              |                     |
| 7 <sup>e</sup> analyse.                                                                  | 2,0208                  | 0,0780                       | 1,4772              |
| 8 <sup>e</sup> —                                                                         | 1,8525                  | 0,10455                      | 1,7168              |
| 9 <sup>e</sup> —                                                                         | 2,1703                  | 0,1661                       | 2,7280              |
| Moyennes.                                                                                | 2,0144                  | 0,1162                       | 2,2873              |
| D. APRÈS L'ADMINISTRATION DU $\text{C}^6\text{H}^5\text{SO}^2\text{O Na}$                |                         |                              |                     |
| 10 <sup>e</sup> analyse.                                                                 | 2,1600                  | 0,0656                       | 0,9272              |
| 11 <sup>e</sup> —                                                                        | 0,9940                  | 0,06816                      | 0,853               |

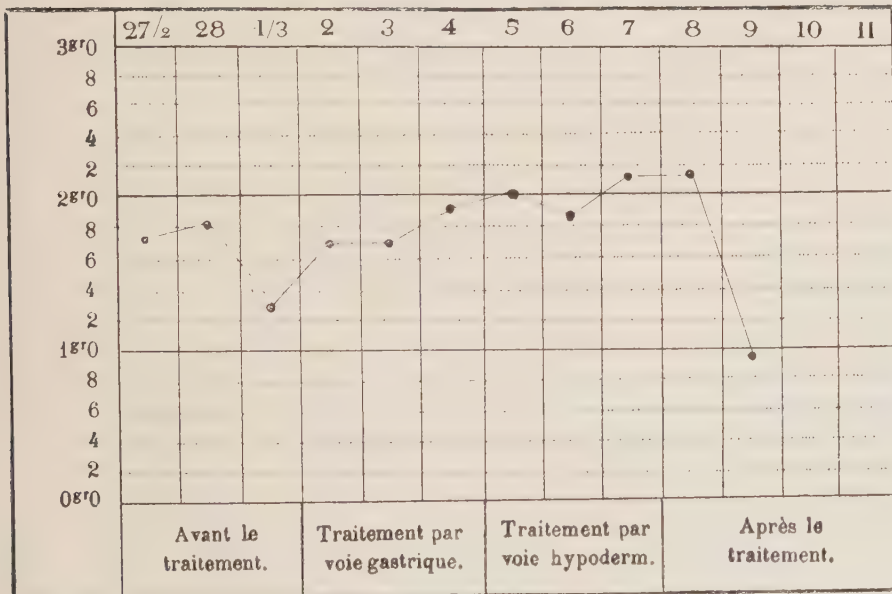
De plus, pour rendre nos résultats plus évidents, nous construirons des courbes de températures, des sulfates métalliques, des éthers sulfophénoliques et du soufre organique. Nous verrons, par ces courbes, comment les divers éléments soufrés augmentent ou diminuent, suivant le cas et suivant le traitement que nous avons fait subir à l'animal.

De tous ces résultats nous avons pu tirer les conclusions suivantes.

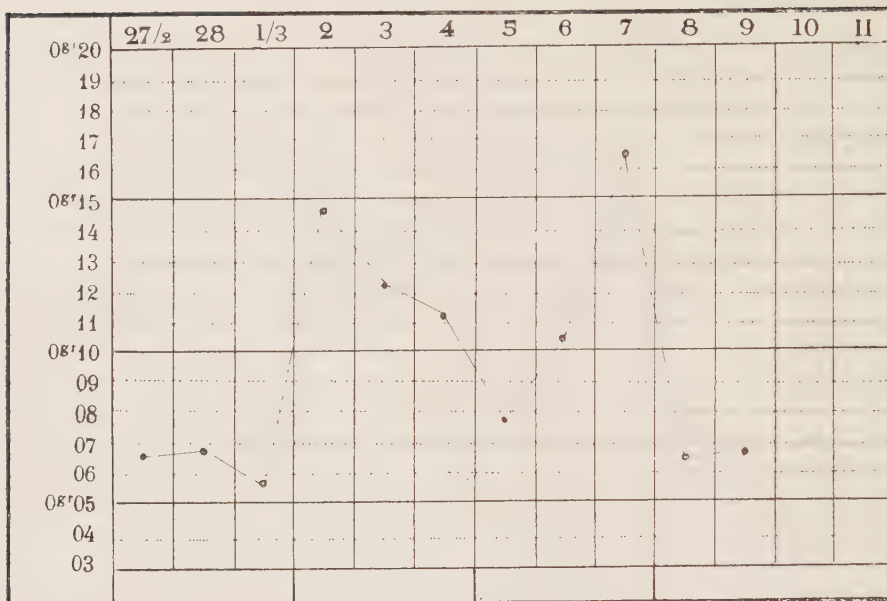
Courbe des températures.



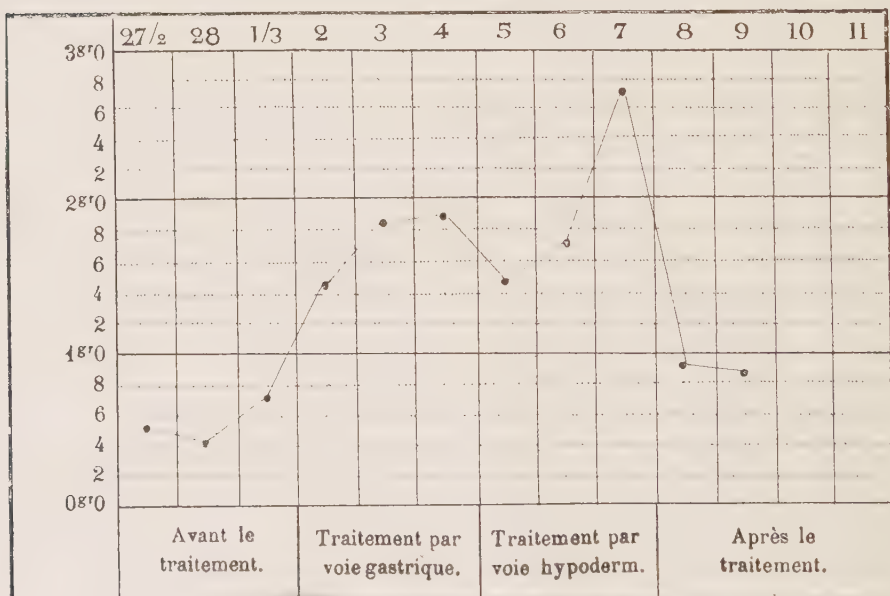
Courbe des sulfates métalliques exprimés en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$   
et par 24 heures.



**Courbe des éthers sulfophénoliques de Baumann**  
 exprimés en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  et par 24 heures.



**Courbe du soufre organique exprimé en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$**   
 et par 24 heures.



*Voie gastrique.* — 1° Le benzènesulfonate de soude pris par voie gastrique ne produit aucun trouble gastrique, ni vomissements ni diarrhée. Il est donc très bien supporté par l'organisme et n'est nullement toxique ;

2° Si nous faisons le calcul des quantités de soufre du phènesulfonate de soude ingéré et absorbé, nous voyons qu'il y a un peu moins de la moitié du benzènesulfonate de soude qui doit être absorbé et que l'on retrouve dans les urines. En effet, le calcul nous conduit à ce que 38 centigrammes de phènesulfonate de soude ont été absorbés journellement par l'intestin et versés dans le torrent circulatoire au lieu de 1 gramme donné par jour dans le lait ;

3° L'ingestion du dérivé sulfoné amène peut-être une légère élévation de la température, sans cependant que le poids de l'animal ne diminue ;

4° La quantité de phènesulfonate de soude absorbée se retrouve dans les urines :

- a) 1/5 environ à l'état de sulfates métalliques.
- b) 1/12 environ sous forme d'éthers de Baumann.
- c) les 2/3 passent non décomposés.

*Voie hypodermique.* — 1° Le phènesulfonate de soude pris par voie hypodermique est également fort bien supporté par l'organisme ;

2° Dans ce cas, il est naturel que l'on retrouve dans les urines, sous les diverses combinaisons possibles, toute la quantité du soufre du benzènesulfonate de soude injecté ;

3° Le benzènesulfonate de soude amène sans doute une élévation de température, sans variation du poids de l'animal ;

4° La quantité de dérivé sulfoné injecté se retrouve dans les urines :

- a) 1/5 environ sous forme de sulfates métalliques.
- b) 1/20 environ à l'état d'éthers sulfophénoliques.
- c) les 8/10 passent à l'état du composé injecté.

L'élimination du phénésulfonate de soude est rapide, car trois ou quatre jours après la cessation de l'ingestion de ce composé, les quantités de soufre redeviennent à peu près normales. D'ailleurs cette vitesse d'élimination sera bien plus facile à étudier avec les composés sulfoconjugués que nous étudierons dans les chapitres suivants.

Etant donné que nous avons enregistré dans cette première série d'expériences une hyperthermie assez notable, nous devons nous demander si cette élévation de la température est due au traitement par le phénésulfonate de soude. Il y a trois hypothèses à faire en vue de la réponse à cette remarque.

1° Comme une partie du phénésulfonate de soude ingéré s'élimine à l'état de sulfates métalliques, il se pourrait que le noyau aromatique de cette quantité soit complètement oxydé par l'organisme : cette combustion d'une certaine quantité de noyau aromatique pourrait expliquer l'hyperthermie relevée ;

2° Nous pouvons supposer aussi que cette élévation de la température soit due à une combustion plus grande de matières albuminoïdes : ceci, comme nous le montre la formule de Gautier, expliquerait l'augmentation des sulfates métalliques, mais dans ce cas nous devrions avoir une augmentation correspondante dans les quantités d'urée éliminées par les urines ;

3° Comme dans l'étude biologique des dérivés sulfonés examinés dans les chapitres suivants nous n'avons relevé chez les animaux en expérience aucune hyperthermie, nous sommes en droit de supposer que l'élévation de la température enregistrée dans notre première expérience serait due à une cause passagère et étrangère au traitement que nous avons fait subir à notre animal.

Afin d'avoir le résultat exact de ces hypothèses, nous avons donc entrepris une nouvelle étude biologique du phénésulfonate de soude, et, en outre des dosages du soufre sous ses diverses combinaisons, nous avons effectué ceux des quantités d'urée éliminées par les urines avant, pendant et après le traitement au benzènesulfonate de soude.

Pour effectuer les dosages d'urée dans les urines, nous avons suivi la méthode la plus employée, celle où l'on dose l'azote dégagé dans la décomposition de l'urée par une solution d'hypobromite de soude. En outre, pour rendre nos résultats plus exacts et surtout plus comparables à eux-mêmes, nous avons effectué ces dosages d'urée dans les urines, comparativement avec une solution aqueuse d'urée pure et cristallisée titrée à 25/1000 ( $2\text{ cm}^3$  de cette solution correspondent donc à 0,05 d'urée).

Nous avons employé dans ces dosages d'urée l'appareil de Dannecy.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Nous avons fait cette deuxième série d'expériences sur la même chienne de race croisée, âgée de six mois à un an, après avoir eu soin de la laisser se reposer durant près de deux mois.

Cette chienne, pesant 12 kilogrammes, a été enfermée le 20 avril 1901 dans une cage spéciale. Pendant toute la durée des expériences, cette chienne a été nourrie avec la soupe composée de pain, viande de mouton et eau dont nous avons analysé les quantités de soufre.

Tous les jours on note la température rectale matin et soir et on recueille les urines des vingt-quatre heures que nous analysons chaque jour.

*Première analyse. — 23 avril 1901.*

|                                 |                                           |
|---------------------------------|-------------------------------------------|
| Températures rectales           | } matin, 9 h., 38°9.<br>soir, 6 h., 38°9. |
| Volume des vingt-quatre heures. |                                           |
| Couleur . . . . .               | jaune clair.                              |
| Réaction . . . . .              | légèrement acide.                         |
| Densité . . . . .               | 1019.                                     |

*Sulfates métalliques.* — Le dosage a été effectué comme nous l'avons détaillé dans le chapitre précédent et nous avons trouvé :

|                            |                     |                                 |
|----------------------------|---------------------|---------------------------------|
| 0,1335                     | en $\text{SO}^4$ Ba | pour 100 $\text{cm}^3$ d'urine. |
| 1,3350                     | —                   | par litre.                      |
| soit 1,6020 <sup>gr.</sup> | —                   | par vingt-quatre heures.        |

*Ethers sulfophénoliques.* — On a trouvé :

0,0045 en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  pour  $100\text{cm}^3$  d'urine.

0,0450 — par litre.

soit  $0,0540^{\text{gr.}}$  — par vingt-quatre heures.

*Soufre total.* — Nous avons trouvé :

0,4292 en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  pour  $25\text{cm}^3$  d'urine.

1,7168 — par litre.

soit  $2,0602^{\text{gr.}}$  — par vingt-quatre heures.

*Soufre organique.* — La différence entre le  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  du soufre total et la somme du  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  des sulfates métalliques et des éthers de Baumann, donné par vingt-quatre heures.

0 gr. 4042 (en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$ )

*Urée.* — L'analyse par l'appareil de Dannecy nous a montré que

v urine =  $6\text{cm}^3$ 45 = volume d'azote dégagé par  $2\text{cm}^3$  d'urine.

V urée =  $17\text{cm}^3$ 3 = volume d'azote dégagé par  $2\text{cm}^3$  de la solution d'urée titrée à 2,5 pour 100.

On a donc la relation

$$\frac{x}{0,05} = \frac{6,45}{17,3}$$

d'où

$$x = \frac{6,45 \times 0,05}{17,3}$$

et pour la quantité (X) d'urée contenue dans 1 litre d'urine, nous avons

$$X = 500 x = \frac{500 \times 0,05 \times 6,45}{17,3} = 9^{\text{gr.}}4364.$$

Ce qui fait que la chienne élimine par vingt-quatre heures

41 gr. 3237.

Pas d'albumine. Pas de glucose.

*Deuxième analyse.* — 24 avril 1901.

Températures rectales  $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}8. \\ \text{soir, 6 h., } 38^{\circ}9. \end{array} \right.$   
 Volume des vingt quatre heures.  $810\text{cm}^3$ .  
 Couleur. . . . . jaune orangé.  
 Réaction . . . . . légèrement acide.  
 Densité. . . . . 1025.

*Sulfates métalliques* . .  $\overset{\text{gr.}}{1,5536}$  en  $\text{SO}^4 \text{ Ba}$  par vingt-quatre h.  
*Ethers sulfophénoliques*. 0,0591 — —  
*Soufre total*. . . . . 2,0995 — —  
*Soufre organique* . . . 0,4868 — —

*Urée* :  $v_{\text{urine}} = 3,7$  d'où  $X = \frac{500 \times 0,05 \times 7,3}{17,3} = 10,5492$   
 $V_{\text{urée}} = 17,3$

Soit 8 gr. 5447 éliminés en vingt-quatre heures.  
 Pas d'éléments anormaux.

*Troisième analyse.* — 25 avril 1901.

Températures rectales  $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}7. \\ \text{soir, 6 h., } 39^{\circ}. \end{array} \right.$   
 Volume de vingt-quatre heures.  $850\text{cm}^3$ .  
 Couleur . . . . . jaune orangé.  
 Réaction . . . . . légèrement acide.  
 Densité. . . . . 1025.

*Sulfates métalliques* . .  $\overset{\text{gr.}}{1,7893}$  en  $\text{SO Ba}$  par vingt-quatre h.  
*Ethers sulfophénoliques*. 0,0638 — —  
*Soufre total*. . . . . 2,3283 — —  
*Soufre organique*. . . . 0,4752 — —

*Urée* :  $v_{\text{urine}} = 7,70$   $X = \frac{500 \times 0,05 \times 7,7}{17} = 11,3235$   
 $V_{\text{urée}} = 17,00$

Soit 9 gr. 6249 éliminés en vingt-quatre heures.  
 Pas d'éléments anormaux.

*Quatrième analyse. — 26 avril 1901.*

Températures rectales  $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}8. \\ \text{soir, 6 h., } 38^{\circ}9. \end{array} \right.$   
 Volume des vingt-quatre heures.  $800\text{cm}^3$ .  
 Couleur . . . . . jaune orangé.  
 Réaction . . . . . faiblement acide  
 Densité . . . . . 1016.

*Sulfates métalliques.* .  $1,5720$  en  $\text{SO}^4\text{Ba}$  par vingt quatre h.  
*Ethers sulfophénoliques.*  $0,0650$  — —  
*Soufre total.* . . . .  $2,1568$  — —  
*Soufre organique.* . .  $0,5198$  — —

$$\begin{array}{l} \text{Urée : } v_{\text{urine}} = 8,3 \\ \text{V}_{\text{urée}} = 18,55 \end{array} \quad X = \frac{500 \times 0,05 \times 8,3}{18,55} = 11,239.$$

Soit par vingt-quatre heures :  $8,99/2$ .

Pas d'éléments anormaux.

Le 26 avril 1901, à 2 heures, nous injectons sous la peau du dos de la chienne une solution aqueuse renfermant :

*2 grammes de phènesulfonate de soude.*

Dans la soirée, l'animal ne présente aucun trouble gastrique ni inappétence, pas de vomissements, pas de diarrhée.

Le soir à six heures, la température rectale est normale, donc pas d'élévation de la température.

*Cinquième analyse. — 27 avril 1901.*

Températures rectales  $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}7. \\ \text{soir, 6 h., } 38^{\circ}9. \end{array} \right.$   
 Volume des vingt-quatre heures.  $1000\text{cm}^3$ .  
 Couleur. . . . . jaune orangé.  
 Réaction . . . . . faiblement acide.  
 Densité. . . . . 1018.

|                                      |                          |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . .  | <sup>gr.</sup><br>1,9150 | en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,1024                   | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 4,3880                   | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    | 2,3706                   | —                                    |

$$\begin{array}{l} \text{Urée : } V_{\text{urine}} = 7 \\ \quad \quad V_{\text{urée}} = 15,8 \end{array} \quad X = \frac{500 \times 0,05 \times 7}{15,8} = 11,0759$$

Soit par 24 heures = 11,0759.

Pas d'éléments anormaux.

Le 27 avril, à 2 heures, nous injectons de nouveau à la chienne une solution aqueuse contenant :

2 grammes de phénésulfonate de soude.

Comme la veille pas d'inappétence, pas de vomissements, pas de diarrhée et pas d'hyperthermie.

Sixième analyse, 28 avril 1901.

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| Températures rectales . . . | { matin, 9 h., 38°8<br>soir, 6 h., 39° |
| Volume des 24 heures . . .  | 250 <sup>cm</sup> 3                    |
| Couleur . . . . .           | jaune orangé.                          |
| Réaction . . . . .          | faiblement acide.                      |
| Densité . . . . .           | 1030                                   |

|                                      |                          |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . .  | <sup>gr.</sup><br>1,8080 | en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,1040                   | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 5,7720                   | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    | 3,8600                   | —                                    |

$$\begin{array}{l} \text{Urée : } V_{\text{urine}} = 22,7 \\ \quad \quad V_{\text{urée}} = 16,25 \end{array} \quad X = \frac{500 \times 0,05 \times 22,7}{16,25} = 34,923$$

Soit par 24 heures = 8<sup>gr</sup> 73.

Pas d'éléments anormaux.

Le 28 avril nous ne faisons pas d'injection de phénésulfonate de soude.

*Septième analyse, 29 avril 1902.*

|                            |                                                                                                                    |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Températures rectales.     | $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}7 \\ \text{soir, 6 h., } 38^{\circ}9 \end{array} \right.$ |
| Volume des 24 heures . . . | 500 <sup>cm<sup>3</sup></sup>                                                                                      |
| Couleur . . . . .          | jaune orangé.                                                                                                      |
| Réaction . . . . .         | faiblement acide.                                                                                                  |
| Densité . . . . .          | 1019                                                                                                               |

|                                      |                                                            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .    | 1,8735 <sup>gr.</sup> en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,1375 —                                                   |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 3,2600 —                                                   |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    | 1,2490 —                                                   |

$$\begin{array}{l} \text{Urée : } V_{\text{urine}} = 11,6 \\ \quad \quad V_{\text{urée}} = 16,25 \end{array} \quad X = \frac{500 \times 0,05 \times 11,6}{16,25} = 17,969$$

Soit par 24 heures = 8,9845.

Pas d'éléments anormaux.

Le 29 avril 1901, à 2 heures, nous injectons de nouveau une solution aqueuse renfermant :

2 grammes de phènesulfonate de soude.

Comme les jours précédents nous ne constatons aucun trouble gastrique, ni aucune hyperthermie.

*Huitième analyse, 30 avril 1901.*

|                            |                                                                                                                   |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Températures rectales.     | $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}8 \\ \text{soir, 6 h., } 39^{\circ} \end{array} \right.$ |
| Volume des 24 heures . . . | 410 <sup>cm<sup>3</sup></sup>                                                                                     |
| Couleur . . . . .          | jaune orangé.                                                                                                     |
| Réaction . . . . .         | faiblement acide.                                                                                                 |
| Densité . . . . .          | 1023                                                                                                              |

|                                      |                                                           |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .    | 1,8171 <sup>gr.</sup> en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,1291 —                                                  |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 4,5788 —                                                  |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    | 2,6326 —                                                  |

$$\begin{aligned} \text{Urée : } v_{\text{urine}} &= 12,1 & X &= \frac{500 \times 0,05 \times 12,1}{16,05} = 18,8472 \\ V_{\text{urée}} &= 16,05 \end{aligned}$$

Soit par 24 heures = 8 gr. 7273.

Pas d'éléments anormaux.

On suspend le 30 avril 1901 le traitement au phénésulfate de soude.

*Neuvième analyse, 1<sup>er</sup> mai 1901.*

Températures rectales  $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}8. \\ \text{soir, 6 h., } 38^{\circ}9. \end{array} \right.$   
 Volume des vingt-quatre heures 1280<sup>cm3</sup>  
 Couleur . . . . . jaune clair  
 Réaction . . . . . faiblement acide  
 Densité . . . . . 1010

*Sulfates métalliques* . . . <sup>gr.</sup> 1,7651 en SO<sup>4</sup> Ba par 24 heures.  
*Ethers sulfophénoliques* . . 0,1088 —  
*Soufre total* . . . . . 2,6450 —  
*Soufre organique* . . . . . 0,7731 —

$$\begin{aligned} \text{Urée : } v_{\text{urine}} &= 4,1 & X &= \frac{500 \times 0,05 \times 4,1}{15} = 6,8333. \\ V_{\text{urée}} &= 15,00 \end{aligned}$$

Soit par 24 heures = 8 gr. 7466.

Pas d'éléments anormaux.

*Dixième analyse, 2 mai 1891.*

Températures rectales.  $\left\{ \begin{array}{l} \text{matin, 9 h., } 38^{\circ}8. \\ \text{soir, 6 h., } 38^{\circ}9. \end{array} \right.$   
 Volume des 24 heures . . . 1250<sup>cm3</sup>  
 Couleur . . . . . Jaune clair.  
 Réaction . . . . . Faiblement acide.  
 Densité . . . . . 1013

*Sulfates métalliques* . . . <sup>gr.</sup> 1,5450 en SO<sup>4</sup> Ba par 24 heures.  
*Ethers sulfophénoliques* . . 0,0600 —  
*Soufre total* . . . . . 2,1500 —  
*Soufre organique* . . . . . 0,5450 —

$$\begin{array}{l} \text{Urée} \quad v_{\text{urine}} = 4,2 \\ \quad \quad V_{\text{urée}} = 15,5 \end{array} \quad X = \frac{500 \times 0,05 \times 4,2}{15,5} = 6,7741.$$

Soit par 24 heures = 8 gr. 4676.

Pas d'éléments anormaux.

*Onzième analyse, 3 mai 1901.*

|                            |   |                     |
|----------------------------|---|---------------------|
| Températures rectales.     | { | matin, 9 h., 38°8.  |
|                            | { | soir, 6 h., 38°8.   |
| Volume des 24 heures . . . |   | 820 cm <sup>3</sup> |
| Couleur . . . . .          |   | Jaune clair.        |
| Réaction . . . . .         |   | Légèrement acide.   |
| Densité. . . . .           |   | 1014                |

|                                    |                                                            |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | <sup>gr.</sup> 1,2341 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,0664 —                                                   |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 1,6892 —                                                   |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 0,3887 —                                                   |

$$\begin{array}{l} \text{Urée : } v_{\text{urine}} = 8,2 \\ \quad \quad V_{\text{urée}} = 17,4 \end{array} \quad X = \frac{500 \times 0,05 \times 8,2}{17,4} = 12,350.$$

Soit par 24 heures = 10,1319.

Pas d'éléments anormaux.

Nos dernières analyses nous montrent que les divers éléments soufrés étaient à peu près redevenus normaux, nous cessons donc nos analyses.

La chienne à la fin du traitement pesait 11 kg. 750. Elle n'a donc pas sensiblement maigri, malgré le régime de claustration peu favorable à sa santé.

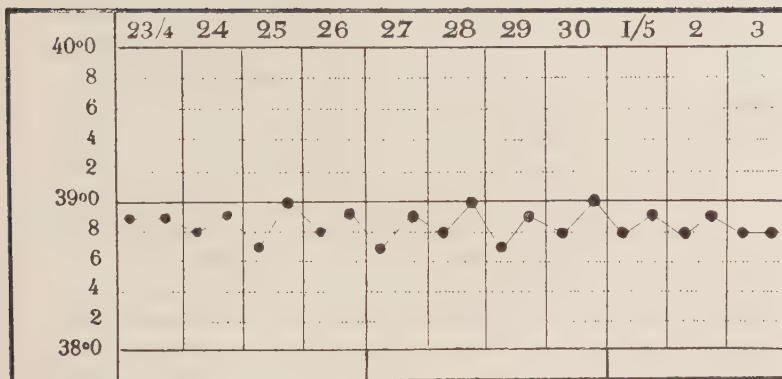
Nous allons résumer, dans le tableau suivant, les résultats de nos analyses et nous prendrons les moyennes.

Résultats pour 24 heures.

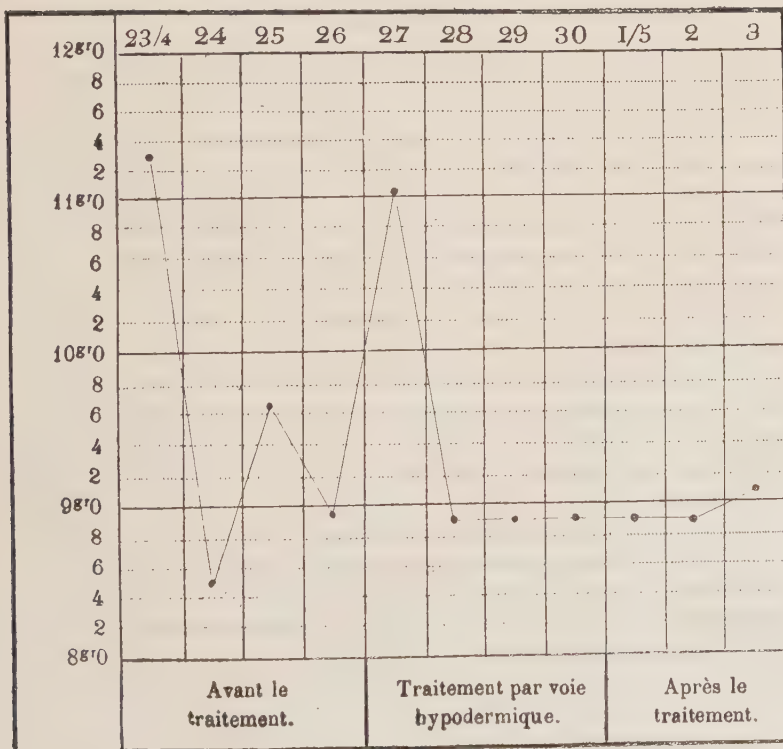
| ANALYSES                                          | SULFATES<br>MÉTALLIQUES | ÉTHERS<br>DE BAUMANN | SOUFRE<br>ORGANIQUE | URÉE           |
|---------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------|
| A. EN TEMPS NORMAL                                |                         |                      |                     |                |
| 1 <sup>re</sup> analyse                           | gr.<br>1,6020           | gr.<br>0,0540        | gr.<br>0,4042       | gr.<br>11,3237 |
| 2 <sup>e</sup> —                                  | 1,5536                  | 0,0591               | 0,4845              | 8,5447         |
| 3 <sup>e</sup> —                                  | 1,7893                  | 0,0633               | 0,4752              | 9,6249         |
| 4 <sup>e</sup> —                                  | 1,5720                  | 0,0650               | 0,5198              | 8,9912         |
| Moyennes.                                         | 1,6292                  | 0,0603               | 0,4952              | 9,6211         |
| B. PENDANT LES 3 JOURS DE TRAITEMENT              |                         |                      |                     |                |
| 5 <sup>e</sup> analyse                            | 1,9150                  | 0,1240               | 2,3706              | 11,0759        |
| 6 <sup>e</sup> —                                  | 1,8080                  | 0,1040               | 3,8600              | 8,7300         |
| 7 <sup>e</sup> —                                  | 1,8171                  | 0,1291               | 2,6326              | 8,7273         |
| Moyennes                                          | 1,8466                  | 0,1118               | 2,9564              | 9,5111         |
| C. APRÈS LE TRAITEMENT AU PHÉNESULFONATE DE SOUDE |                         |                      |                     |                |
| 8 <sup>e</sup> analyse                            | 1,8735                  | 0,1375               | 1,2490              | 8,9845         |
| 9 <sup>e</sup> —                                  | 1,7651                  | 0,1088               | 0,7731              | 8,7466         |
| 10 <sup>e</sup> —                                 | 1,5450                  | 0,0600               | 0,5450              | 8,4676         |
| 11 <sup>e</sup> —                                 | 1,2341                  | 0,0664               | 0,3887              | 10,1319        |

De plus, pour rendre nos résultats clairs, nous construisons les courbes des températures et des quantités d'eau éliminée. Nous verrons ainsi que la température est restée stationnaire et que l'eau n'a guère changé pendant le traitement au phénésulfonate de soude. Les

Courbe des températures.



Courbe de l'urée par 24 heures.



résultats que nous avons obtenus dans cette série d'expériences nous confirment tout à fait les faits trouvés dans la première expérience au sujet de l'élimination du soufre du phénésulfonate de soude.

En effet, nous retrouvons que :

1. Le phénésulfonate de soude est très bien supporté par l'organisme ;

2. La quantité de ce dérivé sulfoné ingérée se retrouve dans les urines :

*a)* Une partie à l'état de sulfates métalliques ;

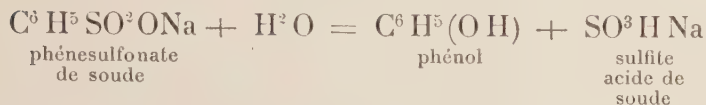
*b)* Une deuxième partie sous forme d'éthers sulfophénoliques ;

*c)* Enfin la grande majorité se retrouve à l'état de phénésulfonate de soude.

Il est à remarquer que l'ingestion du phénésulfonate de soude n'amène aucun changement sensible dans les quantités d'urées éliminées et, par suite, il n'y a pas exagération de combustion des matières albuminoïdes sous l'influence des dérivés sulfonés. Nous pouvons donc conclure que l'élévation de température relevée dans la première expérience avait une cause tout à fait étrangère à l'administration du dérivé sulfoné, puisque dans notre seconde expérience, nous n'avons eu aucune hyperthermie, malgré les doses massives de phénésulfonate de soude injectées tous les jours.

Le fait qu'une certaine quantité du soufre du phénésulfonate de soude est éliminé sous forme de sulfates métalliques et d'éthers sulfophénoliques, est très intéressant et important, car, pour que le composé sulfoné puisse être éliminé à l'état de sulfates et d'éthers de Baumann, il faut d'abord qu'il y ait eu hydrolyse de

ce composé sulfo-conjugué : hydratation qui donnerait du phénol comme le prouve l'équation.



Le phénol formé dans cette réaction est en partie oxydé complètement par la vie protoplasmique et est éliminé de l'organisme à l'état de  $\text{CO}^2$  et de  $\text{H}^2\text{O}$  où ce phénol passe dans les urines sous forme d'éthers de Baumann, comme si l'on avait fait ingérer du phénol à l'animal en expérience.

Or, l'étude chimique des dérivés sulfonés nous a montré que cette hydratation *in vitro* était possible, mais qu'il fallait faire réagir sur les composés sulfo-conjugués :

1° Des alcalis caustiques très énergiques (potasse fondue) ;

2° Une température très élevée, voisine de 300 degrés.

Ceci prouve bien que le pouvoir hydrolytique de l'organisme est considérable, puisque cet organisme agit à une température de 38 à 39 degrés, c'est-à-dire à une température près de dix fois plus faible que celle employée, *in vitro*, par le chimiste ; de plus, la vie anaérobie de l'organisme produit cette hydratation en un milieu alcalin très faible, puisqu'elle la réalise au sein du liquide sanguin dont l'alcalinité est très faible.

Cette puissance hydrolytique que possède le protoplasme vivant serait développée sans doute par quelque zymase ou ferment soluble inconnu encore, car des

diastases hydrolysantes connues, il ne s'en trouverait peut-être pas qui aient l'énergie de réaliser cette puissance d'hydratation.

De plus, il serait certainement très intéressant de rechercher si cette hydrolyse du phénésulfonate de soude se réalise dans quelque organe (intestin, foie, rein) ou, au contraire, si elle a lieu au sein du protoplasme des cellules du tissu musculaire ou nerveux.

---

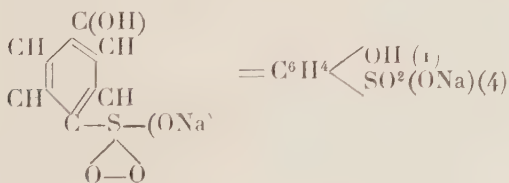
## CHAPITRE V

### ÉTUDE DU PASSAGE DU PARAOXYPHÉNYLSULFONATE DE SOUDE AU TRAVERS DU CORPS

Le paraoxyphénylsulfonate de soude que nous avons employé dans nos expériences est une substance blanche, non cristallisée. Néanmoins, nous avons pu le faire cristalliser en soumettant la solution aqueuse à une évaporation très lente : on a ainsi des cristaux prismatiques, incolores et transparents.

Ce dérivé sulfoné est complètement soluble dans l'eau, et les solutions sont très stables et ne précipitent pas le chlorure de baryum. Elles présentent la réaction violette des phénols avec le perchlorure de fer ( $\text{Fe}^3\text{Cl}^6$ ).

Ce corps répond à la formule :



PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Cette expérience a été faite sur un chien âgé de 1 à 2 ans et pesant 13<sup>kg</sup>600.

Ce chien a été enfermé le 13 mars 1901 dans une cage spéciale. Pendant tout le temps de l'expérience, ce chien a été nourri avec la soupe composée de pain, viande de mouton et eau dont nous avons donné la composition en dérivés soufrés dans le chapitre précédent.

Tous les jours on recueille les urines des 24 heures, et on note la température rectale matin et soir.

*Première analyse, 16 mars 1901.*

|                       |   |                     |
|-----------------------|---|---------------------|
| Températures rectales | { | matin, 10 h., 39°   |
|                       |   | soir, 6 h., 39°1    |
| Volume des 24 heures  | . | 1420 <sup>cm3</sup> |
| Couleur               | . | jaune-citron.       |
| Réaction              | . | faiblement acide.   |
| Densité               | . | 1014.               |

*Sulfates métalliques.* — Le dosage a été effectué comme il a été décrit dans le chapitre III et nous avons trouvé :

|                |                       |                                  |
|----------------|-----------------------|----------------------------------|
| <sup>gr.</sup> |                       |                                  |
| 0,1225         | en SO <sup>4</sup> Ba | pour 100 <sup>cm3</sup> d'urine. |
| 1,2250         | —                     | par litre.                       |
| Soit 1,7395    | —                     | par 24 heures.                   |

*Ethers sulfophénoliques.* — On a trouvé :

|                |                       |                                  |
|----------------|-----------------------|----------------------------------|
| <sup>gr.</sup> |                       |                                  |
| 0,0062         | en SO <sup>4</sup> Ba | pour 100 <sup>cm3</sup> d'urine. |
| Soit 0,0880    | —                     | par 24 heures.                   |

*Soufre total.* — On a trouvé :

|                |                       |                                |
|----------------|-----------------------|--------------------------------|
| <sup>gr.</sup> |                       |                                |
| 0,0421         | en SO <sup>4</sup> Ba | pour 25 <sup>cm</sup> d'urine. |
| Soit 2,3912    | —                     | par 24 heures.                 |

*Soufre organique.* — La différence entre les poids de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  du soufre total et la somme des sulfates métalliques et éthers de Baumann donne :

0,5637<sup>gr.</sup> (en  $\text{SO}^4\text{Ba}$ ) par 24 heures.

Pas d'albumine. Pas de glucose.

*Deuxième analyse, 17 mars 1901.*

|                       |   |                     |
|-----------------------|---|---------------------|
| Températures rectales | { | matin, 10 h., 39°5  |
|                       | { | soir, 6 h., 39°3    |
| Volume des 24 heures  | . | 800 cm <sup>3</sup> |
| Couleur               | . | jaune-citron.       |
| Réaction              | . | faiblement acide.   |
| Densité               | . | 1015-1016.          |

|                                |   |   |        |                                                                |
|--------------------------------|---|---|--------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i>    | . | . | .      | 1,4744 <sup>gr.</sup> en $\text{SO}^4\text{Ba}$ par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> | . | . | 0,0864 | —                                                              |
| <i>Soufre total</i>            | . | . | 2,0000 | —                                                              |
| <i>Soufre organique</i>        | . | . | 0,4392 | —                                                              |

Pas d'éléments anormaux.

*Troisième analyse, 18 mars 1901.*

|                       |   |                        |
|-----------------------|---|------------------------|
| Températures rectales | { | matin, 10 h., 39°1     |
|                       | { | soir, 6 h., 39°        |
| Volume des 24 heures  | . | 1,150 <sup>cm3</sup> . |
| Couleur               | . | jaune-citron.          |
| Réaction              | . | faiblement acide.      |
| Densité               | . | 1012.                  |

|                                |   |   |        |                                                                |
|--------------------------------|---|---|--------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i>    | . | . | .      | 1,2160 <sup>gr.</sup> en $\text{SO}^4\text{Ba}$ par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> | . | . | 0,0980 | —                                                              |
| <i>Soufre total</i>            | . | . | 1,8630 | —                                                              |
| <i>Soufre organique</i>        | . | . | 0,5483 | —                                                              |

Pas d'éléments anormaux.

A 4 heures, le 18 mars 1901, nous donnons dans un demi litre de lait un gramme de *paraoxyphénylsulfonate de soude*.

Le chien le prend très facilement.

L'administration de ce dérivé sulfoné n'amène rien d'anormal dans la santé du chien. Pas d'inappétence. Pas de diarrhée. Pas de vomissements. On ne remarque *pas d'hyperthermie*.

*Quatrième analyse. — 19 mars 1901.*

|                        |                                         |
|------------------------|-----------------------------------------|
| Températures rectales. | { matin, 10 h., 39°<br>soir, 6 h., 39°. |
| Volume des 24 heures.  | . . 1000 cm <sup>3</sup> .              |
| Couleur . . . . .      | jaune-citron.                           |
| Réaction . . . . .     | faiblement acide.                       |
| Densité . . . . .      | 1015.                                   |

|                                    |                                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques.</i> . . . | gr.<br>1,7580 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,1020 —                                           |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 3,6560 —                                           |
| <i>Soufre organique.</i> . . . .   | 1,7940 —                                           |

Pas d'éléments anormaux.

Les urines traitées par quelques gouttes de sol. officinale de perchlorure de fer (Fe<sup>2</sup>Cl<sup>6</sup>) prennent une coloration orangé-violet; cette teinte est semblable à celle que l'on obtient en mélangeant de l'urine normale avec une solution de paraoxyphénylsulfonate de soude. Ceci prouve nettement que ce composé sulfoné s'élimine en partie, non décomposé.

Le 19 mars 1901, à 4 heures, nous donnons encore au chien un gramme de paraoxyphénylsulfonate de soude dans un demi-litre de lait. Le chien supporte bien cette administration, il n'en éprouve aucun trouble gastrique, ni vomissements, ni diarrhée, ni inappétence.

*Cinquième analyse, 20 mars 1901.*

|                        |                                            |
|------------------------|--------------------------------------------|
| Températures rectales. | { matin, 10 h., 39°1.<br>soir, 6 h., 39°3. |
| Volume des 24 heures.  | . . 1100 cm <sup>3</sup> .                 |
| Couleur . . . . .      | jaune-citron.                              |
| Réaction . . . . .     | faiblement acide.                          |
| Densité . . . . .      | 1014.                                      |

|                                      |                                                               |   |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfatès métalliques.</i> . . . . | <sup>gr.</sup><br>1,6852 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,0990                                                        | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 3,4550                                                        | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    | 1,6698                                                        | — |

Pas d'éléments anormaux.

Les urines présentent la même coloration orangé-violet, avec le Fe<sup>2</sup>Cl<sup>6</sup>, que celles de la veille.

Le 20 mars 1901, à 4 heures, on donne au chien 1 gramme de *paraoxyphénylsulfonate de soude* dans un demi-litre de lait. Rien d'anormal dans la santé du chien. Pas d'hyperthermie.

*Sixième analyse, 21 mars 1901.*

|                        |                                            |
|------------------------|--------------------------------------------|
| Températures rectales. | { matin, 10 h., 39°4.<br>soir, 6 h., 39°2. |
| Volume des 24 heures.  | 1200 <sup>cm<sup>3</sup></sup> .           |
| Couleur . . . . .      | jaune-citron.                              |
| Réaction . . . . .     | faiblement acide.                          |
| Densité . . . . .      | 1011.                                      |

|                                      |                                                               |   |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfatès métalliques.</i> . . . . | <sup>gr.</sup><br>1,5024 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,0780                                                        | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 3,0480                                                        | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    | 1,4676                                                        | — |

Pas d'éléments anormaux.

Les urines présentent toujours la même réaction avec le Fe<sup>2</sup>Cl<sup>6</sup>.

Le 21 mars 1901, à 4 heures, nous injectons, sous l'épiderme dorsal du chien, 5 <sup>cm<sup>3</sup></sup> de la solution aqueuse de *paraoxyphénylsulfonate de soude* à 1/5, soit 1 gramme de ce dérivé sulfoné.

Nous n'avons enregistré aucun trouble gastrique, ni diarrhée, ni vomissements, ni inappétence. Il n'y a pas d'hyperthermie.

*Septième analyse, 22 mars 1901.*

|                            |                                            |
|----------------------------|--------------------------------------------|
| Températures rectales.     | { matin, 10 h., 39°1.<br>soir, 6 h., 39°4. |
| Volume des 24 heures . . . | 1300 <sup>cm<sup>3</sup></sup> .           |
| Couleur . . . . .          | jaune-citron.                              |

Réaction. . . . . faiblement acide.  
Densité . . . . . 1015.

gr.

*Sulfates métalliques* . . . . 1,7241 en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  par 24 heures  
*Ethers sulfophénoliques* . . 0,0975 —  
*Soufre total* . . . . . 3,7700 —  
*Soufre organique* . . . . . 1,9484 —  
Pas d'éléments anormaux.

La coloration orangé-violet des urines avec le  $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$  est encore bien nette, car par l'injection hypodermique il passe beaucoup plus de dérivé sulfoné non décomposé.

Le 22 mars 1901, à 4 heures, nous injectons de nouveau 5 centimètres cubes de la solution de *paraoxyphénylsulfonate de soude* à 1/5.

Rien d'anormal, pas de diarrhée, pas de vomissements, pas d'inappétence.

*Huitième analyse. — 23 mars 1901.*

Températures rectales. { matin, 10 h., 39°1.  
                                          { soir, 6 h., 39°3.  
Volume des 24 heures . . . 1100  $\text{cm}^3$ .  
Couleur . . . . . jaune-citron.  
Réaction. . . . . légèrement acide.  
Densité. . . . . 1015

gr.

*Sulfates métalliques* . . . . 1,7875 en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  par 24 heures.  
*Ethers sulfophénoliques* . . 0,1650 —  
*Soufre total* . . . . . 3,7180 —  
*Soufre organique* . . . . . 1,7555 —  
Pas d'éléments anormaux

Les urines présentent toujours la coloration orangé-violet par le  $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$ .

Le 23 mars 1901, à 4 heures, nous faisons de nouveau l'injection hypodermique de 5 centimètres cubes de la solution de *paraoxyphénylsulfonate de soude* à 1/5.

Nous n'avons enregistré aucun trouble gastrique et pas d'hyperthermie.

*Neuvième analyse, 24 mars 1901.*

|                            |   |                      |
|----------------------------|---|----------------------|
| Températures rectales.     | { | matin, 10 h., 39°.   |
|                            | { | soir, 6 h., 39°3.    |
| Volume des 24 heures . . . |   | 1100 cm <sup>3</sup> |
| Couleur . . . . .          |   | jaune-citron.        |
| Réaction . . . . .         |   | faiblement acide.    |
| Densité . . . . .          |   | 1015.                |

|                                    |        |                                             |
|------------------------------------|--------|---------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | gr.    | 1,8161 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,1122 | —                                           |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 3,6300 | —                                           |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 1,7617 | —                                           |

Pas d'éléments anormaux.

Les urines présentent toujours la coloration orangé-violet par le Fe<sup>2</sup>Cl<sup>6</sup> et avec la même intensité.

Nous suspendons le 24 mars 1901 l'ingestion du *paraoxyphénylsulfonate de soude* et nous continuons les analyses pour nous rendre compte de la vitesse d'élimination de ce composé sulfoné.

*Dixième analyse, 25 mars 1901.*

|                            |   |                       |
|----------------------------|---|-----------------------|
| Températures rectales.     | { | matin, 10 h., 39°.    |
|                            | { | soir, 6 h., 39°4.     |
| Volume des 24 heures . . . |   | 930 cm <sup>3</sup> . |
| Couleur. . . . .           |   | jaune-citron.         |
| Réaction . . . . .         |   | légèrement acide.     |
| Densité . . . . .          |   | 1015.                 |

|                                    |        |                                              |
|------------------------------------|--------|----------------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | gr.    | 1,22295 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,0884 | —                                            |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 2,5482 | —                                            |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 1,2369 | —                                            |

Pas d'éléments anormaux.

Les urines présentent encore la réaction orangé-violet avec le Fe<sup>2</sup>Cl<sup>6</sup>, mais avec une intensité moins grande : l'analyse des

urines nous montre en effet que la quantité du soufre organique et par suite de paraoxyphénylsulfonate de soude a diminué.

*Onzième analyse, 26 mars 1901.*

|                            |   |                        |
|----------------------------|---|------------------------|
| Températures rectales.     | { | matin, 10 h., 39°.     |
|                            |   | soir, 6 h., 39°5.      |
| Volume des 24 heures . . . |   | 1,310 <sup>cm3</sup> . |
| Couleur . . . . .          |   | jaune-citron.          |
| Réaction. . . . .          |   | faiblement acide.      |
| Densité . . . . .          |   | 1014.                  |

|                                    |                       |                                      |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | <sup>gr.</sup> 2,0228 | en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,0936                | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 3,1980                | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 1,0816                | —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

Les urines présentent une légère coloration orangé-violet, par le Fe<sup>2</sup>Cl<sup>6</sup>, cette diminution de l'intensité colorante est en rapport avec la diminution dans la quantité de soufre organique et par suite de paraoxyphénylsulfonate de soude.

*Douzième analyse, 27 mars 1901 :*

|                            |   |                       |
|----------------------------|---|-----------------------|
| Températures rectales.     | { | matin, 10 h., 38°9.   |
|                            |   | soir, 6 h., 39°2.     |
| Volume des 24 heures . . . |   | 1630 <sup>cm3</sup> . |
| Couleur . . . . .          |   | jaune-citron.         |
| Réaction . . . . .         |   | faiblement acide.     |
| Densité . . . . .          |   | 1013.                 |

|                                    |                       |                                      |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | <sup>gr.</sup> 1,8174 | en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 8,0896                | —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 2,7384                | —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 0,8313                | —                                    |

Pas d'éléments anormaux.

Plus de coloration orangé-violet, par le Fe<sup>2</sup> Cl<sup>6</sup>,

*Treizième analyse, 28 mars 1901.*

|                                    |     |                                             |
|------------------------------------|-----|---------------------------------------------|
| Températures rectales.             | {   | matin, 10 h., 38°9.                         |
|                                    |     | soir, 6 h., 39°1.                           |
| Volume des 24 heures . . .         |     | 1300 cm <sup>3</sup> .                      |
| Couleur. . . . .                   |     | jaune-citron.                               |
| Réaction . . . . .                 |     | faiblement acide                            |
| Densité . . . . .                  |     | 1010.                                       |
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | gr. | 1,8044 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . |     | 0,0715 —                                    |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      |     | 2,6780 —                                    |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  |     | 0,8021 —                                    |
| Pas d'éléments anormaux.           |     |                                             |

Plus de coloration orangé-violet par le Fe<sup>2</sup> Cl<sup>6</sup>.

Ces dernières analyses nous montrent que les éléments soufrés sont redevenus à peu près normaux, nous avons donc cessé nos recherches.

Le chien, au bout de ce traitement, pesait 13 kilogrammes. Il n'avait à peu près pas diminué de poids, malgré le régime de claustration peu favorable à sa santé.

Nous allons résumer dans un tableau les résultats de nos analyses et nous en établirons les moyennes.

Comme pour le phénésulfonate de soude, nous construirons les courbes de température, des sulfates métalliques, des éthers de Baumann et du soufre organique. Nous verrons ainsi plus facilement les augmentations et diminutions subies par ces divers éléments soufrés.

De tous ces résultats, nous avons pu tirer les conclusions suivantes :

L'élimination du paraoxyphénylsulfonate de soude est rapide, puisque trois jours après la cessation de l'ingestion de ce dérivé sulfoné, nous ne retrouvons plus

ce composé dans les urines par la réaction au perchlorure de fer ( $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$ ).

Le paraoxyphénylsulfonate de soude, qu'il soit ingéré par voie gastrique ou par voie hypodermique, ne produit sur l'organisme aucun trouble gastrique, ni inappétence, ni vomissements, ni diarrhée.

Il est donc fort bien supporté par l'animal et n'est nullement toxique.

Résultats reportés en  $\text{SO}^4\text{Ba}$  et par 24 heures

| ANALYSES                                      | SULFATES<br>MÉTALLIQUES | ÉTHERS SULFO-<br>PHÉNOLIQUES | SOUFRE<br>ORGANIQUES |
|-----------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------|
| A. EN TEMPS NORMAL                            |                         |                              |                      |
| 1 <sup>re</sup> analyse.                      | gr.<br>1,7'95           | gr.<br>0,0880                | gr.<br>0,5637        |
| 2 <sup>e</sup> —                              | 1,4744                  | 0,0864                       | 0,4392               |
| 3 <sup>e</sup> —                              | 1,2160                  | 0,0980                       | 0,5483               |
| Moyennes.                                     | 1,4766                  | 0,0908                       | 0,5170               |
| B. PENDANT LE TRAITEMENT PAR VOIE GASTRIQUE   |                         |                              |                      |
| 4 <sup>e</sup> analyse                        | 1,7580                  | 0,1020                       | 1,7940               |
| 5 <sup>e</sup> —                              | 1,6852                  | 0,0990                       | 1,6698               |
| 6 <sup>e</sup> —                              | 1,5024                  | 0,0780                       | 1,4676               |
| Moyenne.                                      | 1,6485                  | 0,0930                       | 1,6138               |
| C PENDANT LE TRAITEMENT PAR VOIE HYPODERMIQUE |                         |                              |                      |
| 7 <sup>e</sup> analyse.                       | 1,7241                  | 0,0975                       | 1,9484               |
| 8 <sup>e</sup> —                              | 1,7875                  | 0,1650                       | 1,7555               |
| 9 <sup>e</sup> —                              | 1,8161                  | 0,1122                       | 1,7617               |
| Moyennes.                                     | 1,7759                  | 0,1239                       | 1,8218               |
| D. APRÈS LE TRAITEMENT                        |                         |                              |                      |
| 10 <sup>e</sup> analyse.                      | 1,2229                  | 0,0884                       | 1,2369               |
| 11 <sup>e</sup> —                             | 2,0228                  | 0,0936                       | 1,0816               |
| 12 <sup>e</sup> —                             | 1,8174                  | 0,0996                       | 0,8313               |
| 13 <sup>e</sup> —                             | 1,8044                  | 0,0715                       | 0,8021               |

Dans l'ingestion, soit par voie gastrique, soit par voie hypodermique, nous voyons que le soufre organique augmente; il était naturel de supposer que cette augmentation était due au dérivé sulfoné qui s'éliminait sans avoir été intéressé: c'est ce que nous avons avancé pour le phénésulfonate de soude. Mais si pour le benzènesulfonate de soude on ne pouvait affirmer le fait, grâce à la réaction du perchlorure de fer sur le paraoxyphénylsulfonate de soude, nous pouvons affirmer que ce corps s'élimine en grande partie sans être décomposé.

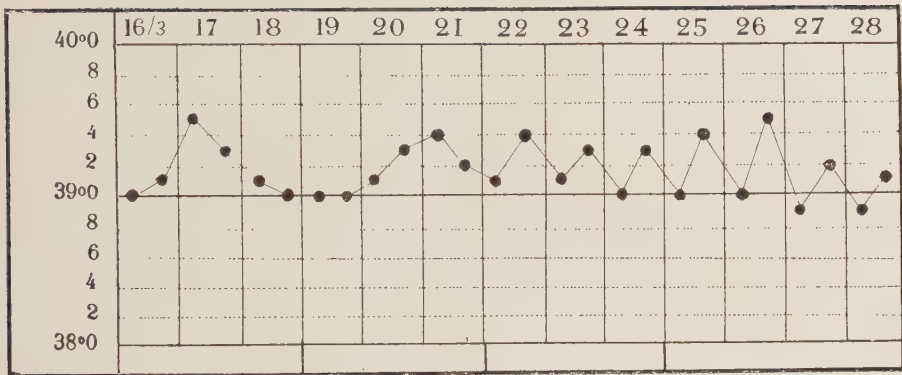
Cette affirmation sera encore plus évidente pour la rosaniline trisulfonée, car dans le cas de son ingestion, les animaux excrètent des urines colorées en rouge ou rose, suivant la quantité éliminée telle quelle.

*Voie gastrique.* Sachant d'une part qu'un gramme de paraoxyphénylsulfonate de soude correspond à peu près à 1 gr. 648 de sulfate de baryum, si d'autre part nous faisons le calcul de l'augmentation des poids du  $\text{SO}^4 \text{Ba}$  du soufre sous ses diverses combinaisons, nous voyons qu'il y a une augmentation totale de 1 gr. 3030 en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$ . Ceci nous prouve, qu'il y a eu environ 0 gr. 79 de paraoxyphénylsulfonate de soude absorbé journellement par l'intestin et déversé dans le torrent circulatoire.

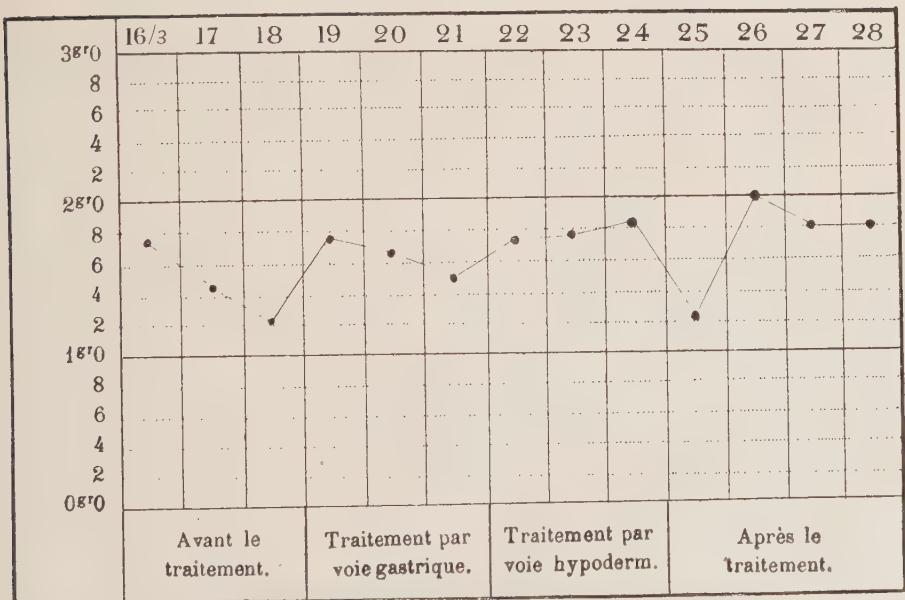
Les mêmes calculs nous avaient conduits à dire qu'il y avait 38 o/o de phénésulfonate de soude absorbé par jour, on voit donc que le paraoxyphénylsulfonate est deux fois plus assimilable que le phénésulfonate de soude.

Le paraoxyphénylsulfonate de soude absorbé se retrouve dans les urines : .

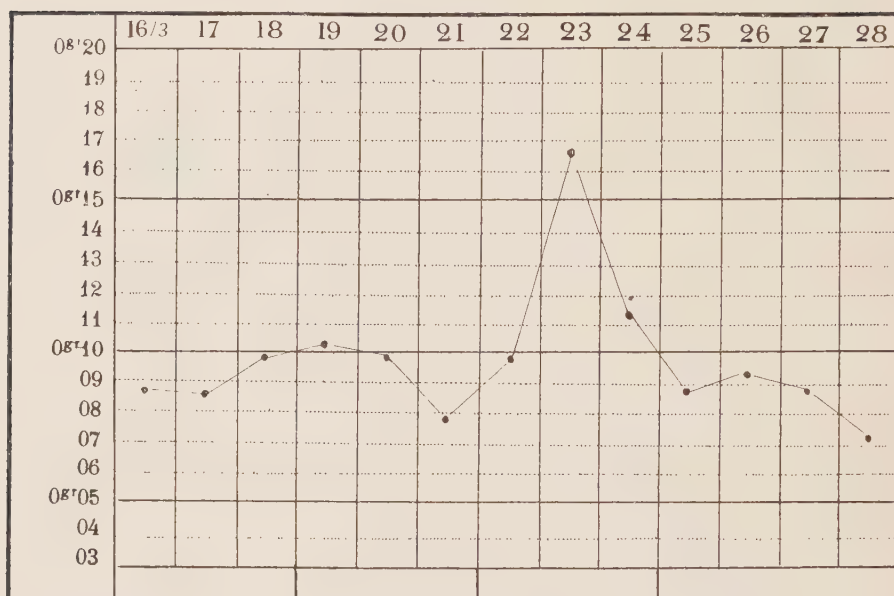
Courbe des températures.



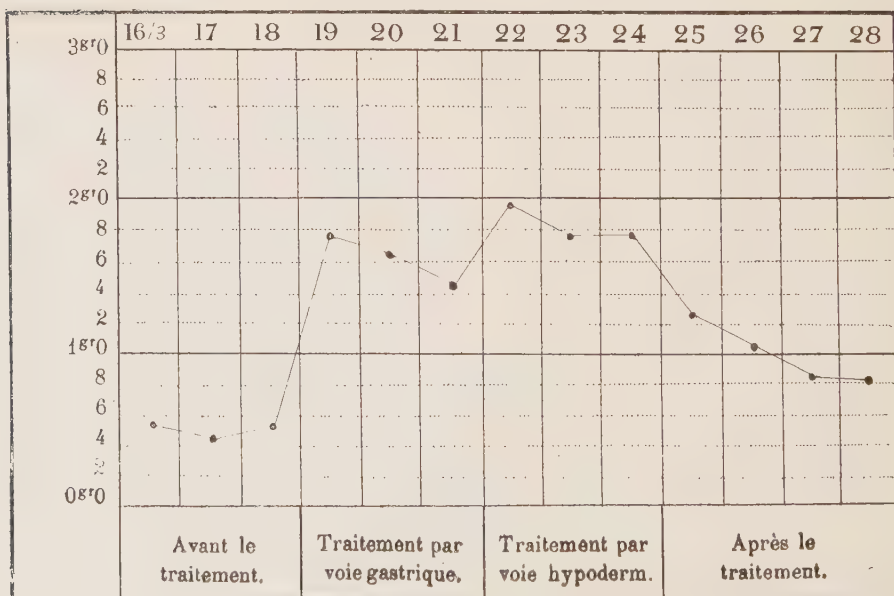
Courbe des sulfates métalliques exprimés en  $\text{SO}^4\text{Ba}$   
et par 24 heures.



**Courbe des éthers sulfophénoliques, exprimés en  $\text{SO}^4\text{Ba}$   
et par 24 heures.**



**Courbe du soufre organique, exprimé en  $\text{SO}^4\text{Ba}$   
et par 24 heures.**



- a) 1/6 environ sous forme de sulfates métalliques ;
- b) 1/20 environ à l'état d'éthers sulfophénoliques ;
- c) enfin les 8/10 passent à l'état non décomposé.

*Voie hypodermique.* Dans ce cas, il est naturel que tout le soufre du paraoxyphénylsulfonate de soude se retrouve éliminé sous les diverses combinaisons soufrées que l'on rencontre dans les urines.

Le paraoxyphénylsulfonate de soude injecté, se retrouve dans les urines ;

- a) 1/5 environ à l'état de sulfates métalliques ;
- b) 1/20 environ sous forme d'éthers de Baumann.
- c) les 8/10 se retrouvent sous forme du dérivé ingéré.

N'ayant pas enregistré d'élévations de température, nous ne pouvons supposer que l'augmentation des sulfates est due à une combustion plus grande des matières albuminoïdes, et nous pouvons dire que le paraoxyphénylsulfonate de soude traversant l'organisme, s'élimine en partie décomposé sous forme de sulfates métalliques et d'éthers sulfophénoliques.

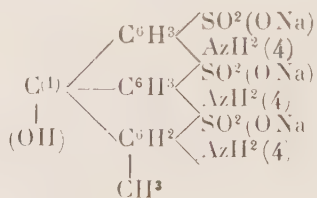
Comme pour le phènesulfonate de soude, la transformation du paraoxyphénylsulfonate de soude en sulfates métalliques et éthers de Baumann n'est possible que si ce dérivé sulfoné a été préalablement décomposé, par hydrolyse, en phénol correspondant (hydroquinone) et en sulfate acide alcalin. Cette hydrolyse du composé sulfo-conjugué au sein de l'organisme démontre donc encore la puissance hydrolytique de l'organisme.

## CHAPITRE VI

### ÉTUDE DU PASSAGE DE LA ROSANILINETRISULFONATE DE SOUDE AU TRAVERS DE L'ORGANISME

La rosanilinetrisulfonate de sodium s'obtient facilement en chauffant à 100°-170° la rosaniline avec de l'acide sulfurique fumant. On verse le produit dans l'eau, on précipite l'excès de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  par un lait de chaux. On filtre et le filtratum est traité par du carbonate de soude en léger excès. Il y a précipitation de  $\text{CO}^2\text{Ca}$  et formation du sel sodique correspondant. La rosanilinetrisulfonate de soude peut être obtenue en masse solide par évaporation de cette solution.

La rosanilinetrisulfonate de soude répond à la formule :



C'est une masse rouge. — Ce sel est très soluble dans l'eau. La solution est rouge foncé ; la coloration

se fonce par les acides et elle disparaît par les alcalis.

La solution aqueuse ne précipite pas par le  $\text{BaCl}^2$ . L'étude biologique de ce composé a été faite par M. le professeur Lépine, qui s'est surtout occupé de la vitesse d'élimination de ce composé. — Il a reconnu que ce dérivé s'éliminait en partie sans être décomposé.

#### PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Cette expérience a été faite sur une chienne d'environ un an et pesant 12<sup>kg</sup>300.

Cette chienne a été enfermée le 13 mars 1901 dans la cage spéciale. Pendant toute la durée de l'expérience, elle a été nourrie avec la soupe composée de pain, viande de mouton et eau, dont nous avons étudié la composition en composés soufrés dans le chapitre IV. Tous les jours on recueille les urines des vingt-quatre heures, et nous notons la température rectale matin et soir.

##### *Première analyse, 16 mars 1901 :*

|                        |           |                       |
|------------------------|-----------|-----------------------|
| Températures rectales. | . {       | matin, 9 h., 39°5.    |
|                        |           | soir, 6 h., 39°2.     |
| VOLUME des 24 heures   | .         | 1350 <sup>cm</sup> 3. |
| Couleur                | . . . . . | jaune clair.          |
| Réaction               | . . . . . | légèrement acide.     |
| Densité                | . . . . . | 1013.                 |

*Sulfates métalliques.* — Le dosage a été effectué comme il a été décrit dans le chapitre III, — et nous avons trouvé :

|             |    |                          |                           |
|-------------|----|--------------------------|---------------------------|
| 0,0902      | en | $\text{SO}^4 \text{ Ba}$ | pour 100 <sup>cm</sup> 3. |
| 0,9020      | —  |                          | par litre.                |
| Soit 1,1277 | —  |                          | par 24 heures.            |

*Ethers sulfophénoliques.* — On a trouvé ;

0,0052 en  $\text{SO}^4\text{Ba}$  pour  $100^{\text{cm}^3}$  d'urine.  
 0,0520 — par litre.  
 Soit 0,0702 — par 24 heures.

*Soufre total.* — On a trouvé :

0,0351 de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  par  $25^{\text{cm}^3}$  d'urine.  
 1,4040 — par litre.  
 Soit 1,8075 — par 24 heures.

*Soufre organique.* — La différence entre les poids de  $\text{SO}^4\text{Ba}$  du soufre total et de la somme des sulfates métalliques et éthers sulfophénoliques, donne pour les 24 heures :

0,7075 de  $\text{SO}^4\text{Ba}$ .

*Pas d'albumine.*

*Pas de glucose.*

*Deuxième analyse, 17 mars 1901.*

Températures rectales. { matin, 10 h.,  $39^{\circ}3$ .  
 soir, 6 h.,  $39^{\circ}$ .  
 Volume des 24 heures. . .  $1400^{\text{cm}^3}$ .  
 Couleur . . . . . jaune pâle.  
 Réaction . . . . . faiblement acide.  
 Densité . . . . . 1014.

*Sulfates métalliques* . . . <sup>gr.</sup> 1,8074 en  $\text{SO}^4\text{Ba}$  par 24 heures  
*Ethers sulfophénoliques* . . . 0,0714  
*Soufre total* . . . . . 2,2680.  
*Soufre organique* . . . . . 0,3892.

Pas d'éléments anormaux.

*Troisième analyse, 18 mars 1901.*

Températures rectales . { matin, 10 h.,  $39^{\circ}4$ .  
 soir, 6 h.,  $39^{\circ}2$ .  
 Volume des 24 heures . . .  $1050^{\text{cm}^3}$ .  
 Couleur . . . . . jaune clair.  
 Réaction. . . . . faiblement acide.  
 Densité . . . . . 1013.

|                                       |                                                           |   |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . .   | <sup>gr.</sup> 1,3492 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures |   |
| <i>Ethers sulfo-phénoliques</i> . . . | 0,04625                                                   | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .         | 1,9730                                                    | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .     | 0,5765                                                    | — |

Pas d'éléments anormaux.

Le 18 mars, à 4 heures, nous faisons prendre dans un demi-litre de lait *un gramme de rosanilinetrisulfonate de soude*. La chienne prend facilement le mélange, malgré la coloration rose que présente le mélange.

L'administration de ce dérivé sulfoné n'amène aucun trouble gastrique. Pas de vomissements. Pas de diarrhée. Pas d'inappétence. On ne remarque *pas d'hyperthermie*.

*Quatrième analyse, 19 mars 1901.*

|                              |   |                      |
|------------------------------|---|----------------------|
| Températures rectales        | { | matin, 10 h., 38°9   |
|                              |   | soir, 6 h., 38°9     |
| Volume des 24 heures . . . . |   | 1000 cm <sup>3</sup> |
| Couleur . . . . .            |   | orang.-rose          |
| Réaction. . . . .            |   | légèrement acide     |
| Densité . . . . .            |   | 1014                 |

|                                      |                                                           |   |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . .  | <sup>gr.</sup> 1,9080 de SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,0650                                                    | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 2,8080                                                    | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    | 0,8350                                                    | — |

Pas d'éléments anormaux.

La coloration rose-orangé s'accroît énormément par les acides et devient complètement rouge sang. Ses urines redeviennent jaune clair par les alcalis.

Cette coloration rose prouve bien qu'une certaine quantité de rosanilinetrisulfonate de soude passe non décomposée dans les urines.

Le 19 mars 1901, à 4 heures, nous faisons prendre de nouveau à la chienne, dans un demi-litre de lait, *un gramme de rosanilinetrisulfonate de soude*. On ne remarque ni inappétence, ni diarrhée, ni vomissements. Pas d'hyperthermie.

*Cinquième analyse, 20 mars 1901.*

|                                      |       |                                            |
|--------------------------------------|-------|--------------------------------------------|
| Températures rectales                | {     | matin, 10 h., 38°9                         |
|                                      |       | soir, 6 h., 39°                            |
| Volume des 24 heures                 | . . . | 1300 cm <sup>3</sup>                       |
| Couleur . . . . .                    | . . . | orangé-rose                                |
| Réaction . . . . .                   | . . . | légèrement acide                           |
| Densité . . . . .                    | . . . | 1015                                       |
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .    | gr.   | 2,0804 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . |       | 0,0585 —                                   |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        |       | 3,7180 —                                   |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    |       | 1,5791 —                                   |

Pas d'éléments anormaux.

La coloration rose-orangé a la même intensité que la veille et présente avec les acides et les bases les mêmes propriétés.

Le 20 mars 1901, à 4 heures, nous donnons encore, dans un demi-litre de lait, un gramme de *rosanilinetrisulfonate de soude*. La chienne prend facilement le mélange. Pas d'inappétence, pas de vomissements, pas de diarrhée, pas d'hyperthermie.

*Sixième analyse, 21 mars 1901.*

|                                      |       |                                            |
|--------------------------------------|-------|--------------------------------------------|
| Températures rectales                | {     | matin, 10 h., 39°                          |
|                                      |       | soir, 6 h., 39°1                           |
| Volume des 24 heures                 | . . . | 1520 cm <sup>3</sup>                       |
| Couleur . . . . .                    | . . . | rose-orangé                                |
| Réaction, . . . . .                  | . . . | faiblement acide                           |
| Densité . . . . .                    | . . . | 1014                                       |
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .    | gr.   | 2,1508 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . |       | 0,0800 —                                   |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        |       | 3,2250 —                                   |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .    |       | 0,9942 —                                   |

Pas d'éléments anormaux.

La coloration rose orangé présente les mêmes caractères que les jours précédents.

Le 21 mars 1901, nous injectons sous l'épiderme de la chienne 5 centimètres cubes de la solution aqueuse de rosanilinetrisulfonate de soude à 1/5, *soit un gramme de ce dérivé sulfoné*.

Rien d'anormal à noter dans la santé de la chienne. Pas de diarrhée ni de vomissements. Pas d'hyperthermie.

*Septième analyse, 22 mars 1901.*

|                                |   |                                            |
|--------------------------------|---|--------------------------------------------|
| Températures rectales          | { | matin, 10 h., 39°                          |
|                                |   | soir, 6 h., 39°3                           |
| Volume des 24 heures           | . | 1060 cm <sup>3</sup>                       |
| Couleur                        | . | rouge vif                                  |
| Réaction.                      | . | faiblement acide                           |
| Densité                        | . | 1015                                       |
| <i>Sulfates métalliques</i>    | . | 2,0299 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> | . | 0,1081 —                                   |
| <i>Soufre total</i>            | . | 3,6972 —                                   |
| <i>Soufre organique</i>        | . | 1,5592 —                                   |

Pas d'éléments normaux.

Les urines sont colorées en *rouge vif*, on pourrait croire que cela vient de l'acidité, mais l'acidité est la même que les jours précédents : il faut donc en conclure que cette augmentation de l'intensité colorante est due au passage plus grand de rosaniline sulfonée. Ceci est naturel, puisque toute la quantité injectée doit s'éliminer par les urines, tandis que la même quantité ingérée par l'estomac n'est pas entièrement absorbée par l'intestin.

Le 22 mars 1901, à 4 heures, nous injectons à nouveau une solution aqueuse renfermant 1 gramme de *rosanilinetrisulfonate de soude*.

*Huitième analyse, 23 mars 1901.*

|                        |   |                        |
|------------------------|---|------------------------|
| Températures rectales. | { | matin, 9 h., 38°9.     |
|                        |   | soir, 6 h., 39°.       |
| Volume des 24 heures   | . | 1150 cm <sup>3</sup> . |
| Couleur                | . | Rouge vif.             |
| Réaction               | . | Légèrement acide       |
| Densité.               | . | 1016.                  |

|                                    |                                                            |   |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | <sup>gr.</sup> 2,3172 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,1447                                                     | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 4,4272                                                     | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 1,9652                                                     | — |

Pas d'éléments anormaux.

Même remarque que la veille pour l'intensité de coloration des urines et pour les propriétés de cette coloration vis-à-vis des acides et des bases.

Le 23 mars 1901, à 4 heures, nous faisons la troisième injection sous-épidermique de 5 centimètres cubes de solution aqueuse à un cinquième de rosanilinetrisulfonate de soude, *soit 1 gramme de ce composé sulfoné.*

*Neuvième analyse, 24 mars 1901.*

|                            |   |                      |
|----------------------------|---|----------------------|
| Températures rectales.     | { | matin, 10 h., 39°.   |
|                            | { | soir, 6 h., 39°2.    |
| Volume des 24 heures . . . |   | 1000 cm <sup>3</sup> |
| Couleur . . . . .          |   | Rouge vif.           |
| Réaction . . . . .         |   | Légèrement acide.    |
| Densité. . . . .           |   | 1017                 |

|                                    |                                                            |   |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | <sup>gr.</sup> 2,3550 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,1380                                                     | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 3,9680                                                     | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 1,4750                                                     | — |

Pas d'éléments anormaux.

Même remarque que les jours précédents pour la coloration rouge vif des urines.

Le 24 mars 1901, nous suspendons le traitement de rosanilinetrisulfonate de soude.

*Dixième analyse, 25 mars 1901.*

|                        |   |                     |
|------------------------|---|---------------------|
| Températures rectales. | { | matin, 10 h., 38°8. |
|                        | { | soir, 6 h., 39°2.   |

|                            |                     |
|----------------------------|---------------------|
| Volume des 24 heures . . . | 630 cm <sup>3</sup> |
| Couleur . . . . .          | Rouge jaunâtre.     |
| Réaction . . . . .         | Légèrement acide.   |
| Densité . . . . .          | 1018                |

|                                    |                                                            |   |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | <sup>gr.</sup> 1,4330 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,0848                                                     | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 2,4011                                                     | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 0,8831                                                     | — |

Pas d'éléments anormaux.

La coloration *rouge vif* des urines des jours précédents a diminué et n'est plus que *rose jaunâtre*. Cette coloration s'accroît par les acides et disparaît par les alcalis. Il restait donc encore de la rosanilinetrisulfonée non éliminée.

*Onzième analyse, 26 mars 1901.*

|                           |                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| Températures rectales.    | { matin, 10 h., 38°9.<br>soir, 6 h., 39°2. |
| Volume des 24 heures. . . | 1600 cm <sup>3</sup>                       |
| Couleur . . . . .         | jaune légèrement <i>rose</i> .             |
| Réaction . . . . .        | faiblement acide.                          |
| Densité . . . . .         | 1015                                       |

|                                    |                                                            |   |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . .  | <sup>gr.</sup> 2,0560 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . | 0,0672                                                     | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .      | 2,8952                                                     | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .  | 0,7720                                                     | — |

Pas d'éléments anormaux.

La coloration rose a presque totalement disparu, néanmoins par les acides, les urines deviennent manifestement *roses*. Il reste donc encore de la rosaniline dans l'organisme. Cette diminution de la coloration correspond bien avec la diminution dans les urines des quantités du soufre sous ses diverses combinaisons.

*Douzième analyse, 27 mars 1901.*

|                        |                                           |
|------------------------|-------------------------------------------|
| Températures rectales. | { matin, 10 h., 38°8.<br>soir, 6 h., 39°. |
| Volume des 24 heures.  | . . 1530 cm <sup>3</sup> .                |
| Couleur . . . . .      | jaune clair.                              |
| Réaction . . . . .     | faiblement acide.                         |
| Densité. . . . .       | 1014.                                     |

|                                      |                                                            |   |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques.</i> . . . . | <sup>gr.</sup> 1,7610 en SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . . | 0,0841                                                     | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .        | 2,6200                                                     | — |
| <i>Soufre organique.</i> . . . .     | 0,7749                                                     | — |
| Pas d'éléments anormaux.             |                                                            |   |

Sa coloration *rose* a complètement disparue et les urines sont colorées comme au début des analyses, néanmoins, l'addition de quelques gouttes d'acide donne aux urines une légère coloration rose, il reste donc encore des traces de rosanilinetrisulfonate de soude, malgré que les quantités de soufre trouvées soient redevenues normales.

*Treizième analyse, 28 mars 1901.*

|                        |                                            |
|------------------------|--------------------------------------------|
| Températures rectales. | { matin, 10 h., 38°8.<br>soir, 6 h., 38°9. |
| Volume des 24 heures.  | . . 1210 cm <sup>3</sup> .                 |
| Couleur . . . . .      | jaune pâle.                                |
| Réaction . . . . .     | faiblement acide.                          |
| Densité . . . . .      | 1012.                                      |

|                                       |                                                             |   |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---|
| <i>Sulfates métalliques</i> . . . . . | <sup>gr.</sup> 1,43506 ou SO <sup>4</sup> Ba par 24 heures. |   |
| <i>Ethers sulfophénoliques</i> . . .  | 0,0786                                                      | — |
| <i>Soufre total</i> . . . . .         | 2,2022                                                      | — |
| <i>Soufre organique</i> . . . . .     | 0,6886                                                      | — |
| Pas d'éléments anormaux.              |                                                             |   |

Cette analyse nous montre que les éléments soufrés sont redevenus anormaux; de plus, la disparition complète de toute coloration rose, même par les acides, montre que tout le dérivé sul-

foné ingéré et injecté a complètement été éliminé. Nous avons donc cessé nos recherches.

Cette chienne, au bout de quinze jours du régime de claustration et du traitement, pesait 12 kg. 800. Elle n'avait donc presque pas diminué de poids.

Nous allons résumer dans un tableau les résultats de nos analyses et nous en établirons les moyennes. Puis, comme dans l'étude biologique des autres dérivés sulfonés, nous construirons les courbes des températures, des sulfates métalliques, des éthers de Baumann et du soufre organique ; ceci nous permettra de faire ressortir plus facilement les augmentations ou diminutions des divers éléments soufrés sous l'influence du traitement.

De tous ces résultats, nous avons pu tirer les conclusions suivantes :

L'élimination de la rosanilinetrisulfonate de soude est assez rapide, puisque quatre jours après la cessation du traitement, nous ne trouvons aucune trace du composé sulfoné.

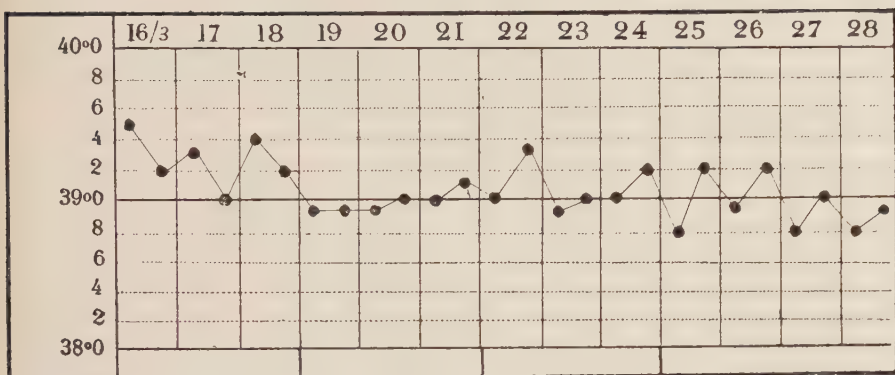
La rosaniline trisulfonée prise soit par voie gastrique, soit par voie hypodermique, n'amène aucun phénomène nuisible à la santé, car on ne remarque, par son ingestion, aucune inappétence ni diarrhée, ni vomissements. Tout cela prouve que ce composé est très bien supporté par l'organisme et qu'il n'est pas du tout toxique.

Comme nous l'avons déjà dit, la coloration *rose* des urines après l'ingestion gastrique et *rouge vif* après l'injection hypodermique prouve bien que la rosaniline trisulfonée n'est pas entièrement transformée par l'organisme : c'est ce que nous montre également l'augmentation du soufre organique.

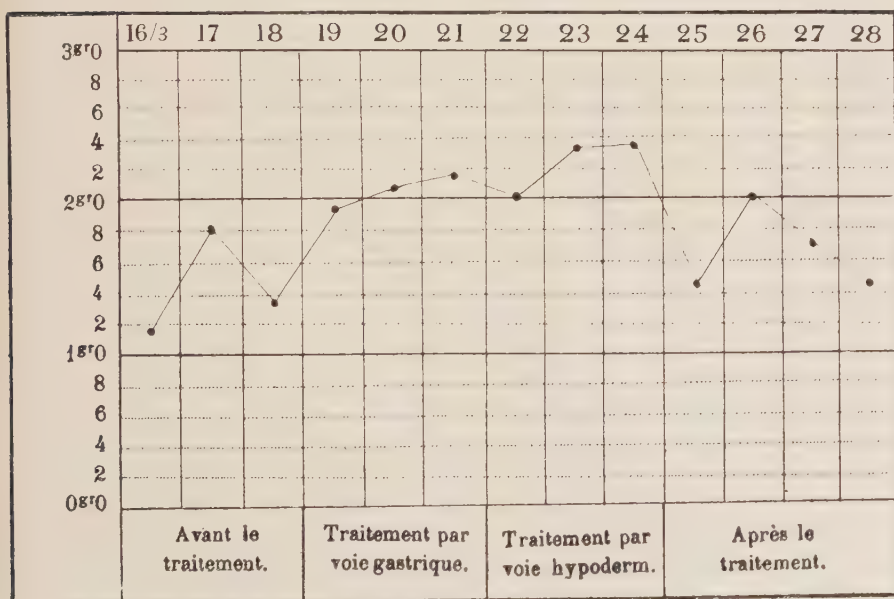
Résultats par 24 heures et reportés en SO<sup>3</sup> Ba

| ANALYSES                                                | SULFATES<br>MÉTALLIQUES | ÉTHERS SULFONÉS<br>PHÉNOLIQUES | SULFURE<br>ORGANIQUE |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A. EN TEMPS NORMAL                                      |                         |                                |                      |
| 1 <sup>re</sup> analyse.                                | 1.1277                  | 0.0702                         | 0.5075               |
| 2 <sup>e</sup> —                                        | 1.8074                  | 0.0714                         | 0.4891               |
| 3 <sup>e</sup> —                                        | 1.3497                  | 0.0462                         | 0.5705               |
| Moyennes.                                               | 1.4281                  | 0.0616                         | 0.5577               |
| B. EN ADMINISTRANT LA ROSANILINE PAR VOIE GASTRIQUE     |                         |                                |                      |
| 4 <sup>e</sup> analyse.                                 | 1.9080                  | 0.0950                         | 0.8350               |
| 5 <sup>e</sup> —                                        | 1.0804                  | 0.0585                         | 1.3791               |
| 6 <sup>e</sup> —                                        | 2.1508                  | 0.0800                         | 0.9942               |
| Moyennes.                                               | 2.0464                  | 0.0678                         | 1.1361               |
| C. EN DONNANT 1 GR. DE ROSANILINE PAR VOIE HYPODERMIQUE |                         |                                |                      |
| 7 <sup>e</sup> analyse.                                 | 2.0299                  | 0.1081                         | 1.5542               |
| 8 <sup>e</sup> —                                        | 2.3171                  | 0.1447                         | 1.6051               |
| 9 <sup>e</sup> —                                        | 2.3550                  | 0.1380                         | 1.4680               |
| Recherches                                              | 2.2340                  | 0.1303                         | 1.6641               |
| D. APRÈS L'ADMINISTRATION DE LA ROSANILINE SULFONÉE     |                         |                                |                      |
| 10 <sup>e</sup> analyse                                 | 1.4330                  | 0.0848                         | 0.8831               |
| 11 <sup>e</sup> —                                       | 2.0560                  | 0.0970                         | 0.7770               |
| 12 <sup>e</sup> —                                       | 1.7610                  | 0.0841                         | 0.7740               |
| 13 <sup>e</sup> —                                       | 1.43506                 | 0.0886                         | 0.6886               |

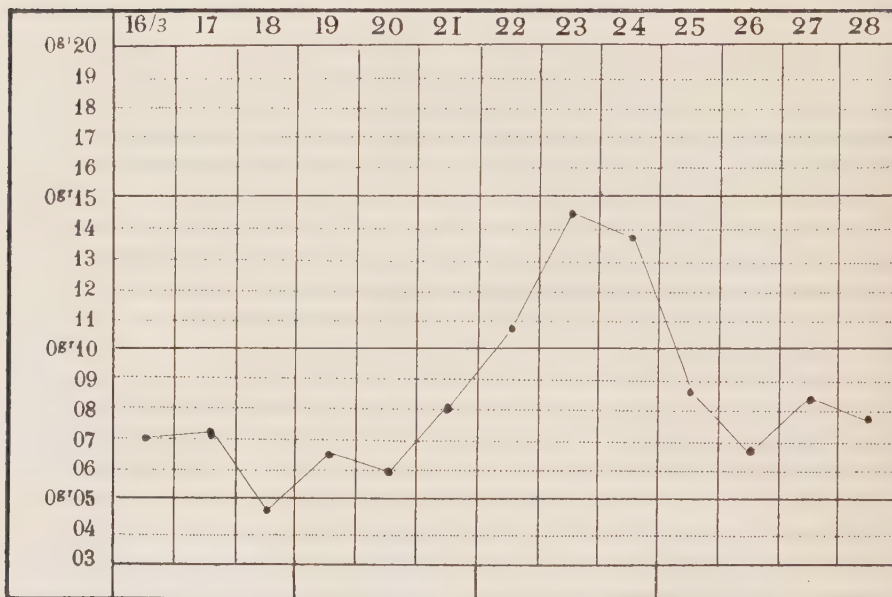
Courbe des températures.



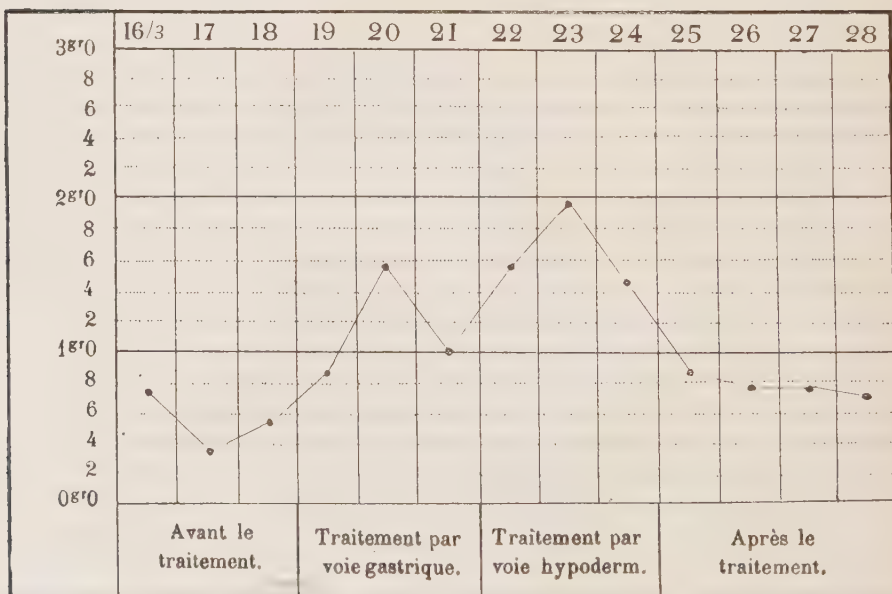
Courbe des sulfates métalliques, exprimés en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$   
et par 24 heures.



**Courbe des éthers sulfophénoliques, exprimés en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$   
et par 24 heures.**



**Courbe du soufre organique, exprimé en  $\text{SO}^4 \text{Ba}$   
et par 24 heures.**



*Voie gastrique.* — Si, comme nous l'avons fait pour le paraoxyphénylsulfonate de soude, nous faisons les calculs en vue des augmentations des sulfates métalliques, éthers de Baumann et soufre organique, nous voyons qu'il y a plus de 92 pour 100 de rosaniline trisulfonée qui sont absorbés par l'intestin et déversés dans le torrent circulatoire. Ces résultats comparés à ceux obtenus pour le phènesulfonate de soude et le paraoxyphénylsulfonate de soude, montrent que la rosaniline sulfonée est plus assimilable que le paraoxyphénylsulfonate de soude, dont 79 pour 100 étaient absorbés, et beaucoup plus que le phènesulfonate de soude, dont 38 pour 100 seulement étaient absorbés.

Les 92 pour 100 de rosaniline trisulfonate de soude absorbés se retrouvent dans les urines :

a) 6/11 environ à l'état de sulfates métalliques;

b) 1/50 environ à l'état de dérivés étherés de Baumann.

c) Enfin un peu moins de la moitié se retrouve à l'état non décomposé.

*Voie hypodermique.* — Dans ce cas il est naturel que l'on retrouve dans les urines, sous ses diverses combinaisons, tout le soufre de la rosaniline trisulfonée injectée.

Ce dérivé sulfoné injecté se retrouve dans les urines :

a) Les 4/10 sous forme de sulfates métalliques;

b) Les 1/20 environ à l'état d'éthers de Baumann.

c) Les 6/10 environ passent à l'état non décomposé.

Ces résultats comparés à ceux obtenus avec les dérivés sulfonés déjà étudiés, nous amènent à dire que la rosanilinetrisulfonate de soude est plus facilement décompo-

sée que le phènesulfonate de soude et le paraoxyphénylsulfonate de soude, puisque la quantité transformée en sulfates métalliques est beaucoup plus grande, tandis que pour les deux premiers composés sulfonés étudiés la résistance à la décomposition était à peu près la même.

N'ayant pas enregistré d'élévation de la température nous ne pouvons supposer que l'augmentation des sulfates est due à la combustion plus grande des matières albuminoïdes.

Nous pouvons donc conclure que la rosaniline trisulfonée sodique traversant l'organisme s'élimine, en partie décomposée sous forme de sulfates métalliques et d'éthers de Baumann, et en partie non décomposée.

Nous arrêterons là notre étude sur les dérivés sulfo-nés; nous avons choisi les composés de cette série qui offraient soit la plus grande résistance à la décomposition (phènesulfonate et paraoxyphénylsulfonate) soit une étude commode de leur vitesse d'élimination (rosaniline trisulfonée). Il resterait encore un grand nombre de ces dérivés sulfoconjugués à étudier, et, entre autres l'étude biologique des composés sulfonés des séries naphthalique, anthracénique, terpénique, etc., offrirait une recherche très intéressante. Néanmoins l'étude des composés sulfonés, que nous avons choisis, nous permettra de faire entrevoir les propriétés biologiques générales des dérivés sulfo-conjugués.

Toutes nos expériences montrent qu'une certaine quantité des dérivés sulfonés est éliminée à l'état de sul-

fates métalliques et d'éthers sulfophénoliques de Baumann; or il est nécessaire que cette transformation se produise en deux périodes. La première période consiste en un phénomène d'hydrolyse par lequel le composé sulfoconjugué est transformé en phénol correspondant et en sulfite acide alcalin : or cette hydratation n'est produite, *in vitro*, par le chimiste, qu'en utilisant des alcalis caustiques fondus très énergiques, et une température de 300 degrés, c'est-à-dire près de dix fois supérieure à la température du corps animal.

---



## CONCLUSIONS

---

Les recherches que nous avons exposées dans notre thèse ont porté sur le dédoublement de quelques dérivés sulfonés aromatiques au sein de l'organisme. Nous rappelons que ces dérivés sont considérés en chimie comme des produits substitués dans le noyau aromatique, avec soudure du soufre du groupement sulfuryle avec le carbone du noyau. Il ne faut pas les confondre avec les éthers sulfuriques phénoliques de Baumann, appelés à tort *dérivés sulfoconjugués*.

Nos expériences nous ont conduit aux résultats suivants :

I. — Les dérivés sulfonés aromatiques sont très bien supportés par l'organisme, puisque le poids des animaux mis en expérience n'a sensiblement pas varié. Les dérivés sulfonés ne sont nullement toxiques, puisqu'on a pu en administrer journellement de hautes doses. Ces résultats confirment ceux obtenus depuis longtemps déjà par MM. Cazeneuve et Lépine.

II. — L'élimination complète des dérivés sulfonés aromatiques est rapide, car, au bout de trois ou quatre jours, l'organisme s'est débarrassé de toute trace de dérivé sulfoné.

III. — Les composés sulfonés aromatiques introduits par l'estomac sont en grande partie absorbés, et cette absorption est rapide, car on les retrouve dans les urines peu de temps après leur ingestion.

IV. — Les dérivés sulfonés aromatiques absorbés sont éliminés de l'organisme sous trois états :

A. Une partie, qui représente la moitié environ de la quantité absorbée, se retrouve à l'état du *dérivé sulfoné ingéré* non décomposé.

B. La seconde partie est transformée au sein de l'organisme.

a) Une partie de cette quantité transformée est complètement oxydée, si bien que tout le noyau aromatique a disparu et est éliminé à l'état de  $\text{CO}^2$  et de  $\text{H}^2\text{O}$  par les poumons et par les urines. On retrouve alors le soufre de cette partie oxydée sous forme de *sulfates métalliques* éliminés par les urines.

b) Une partie de cette quantité absorbée se retrouve à l'état d'*éthers sulfophénoliques de Baumann*.

V. — Cette transformation des dérivés sulfonés en sulfates métalliques et en éthers sulfophénoliques ne peut s'effectuer que par une hydratation énergique rompant l'attache du carbone au soufre, résultat obtenu artifi-

ciellement sous l'influence des alcalis caustiques fondus, vers 300 degrés. Sans aucun doute, il doit exister dans l'organisme des ferments hydrolytiques encore inconnus dont la puissance d'action dépasse de beaucoup celle des ferments solubles déjà isolés.

*Vu :*

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
CAZENEUVE.

*Vu :*

LE DOYEN,  
LORTET.

*Vu et permis d'imprimer :*

Lyon, le 23 mai 1901.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,  
G. COMPAYRÉ.

---

## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

---

BAUMANN, *Pflügers Archiv.*

— *Deutsche chimische Gesellschaft.*

BEHAL, *Cours de chimie organique.*

CLERVAL, thèse de médecine (Sulfonal) (1880).

GAUTIER, *Traité de Chimie organique.*

— *Traité de Chimie biologique.*

HUGOUNENQ, *Traité de Chimie biologique.*

PRUNIER, *Cours de Pharmacie chimique.*

VIEILLARD, *Traité d'analyse d'urines.*

WURTZ, *Dictionnaire de Chimie.*

*Bulletin de la Société de Chimie de Paris.*

*Lyon Médical.*



